

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

To:

Commissioner
US Department of Commerce
United States Patent and Trademark
Office, PCT
2011 South Clark Place Room
CP2/5C24
Arlington, VA 22202
ETATS-UNIS D'AMERIQUE
in its capacity as elected Office

Date of mailing: 29 March 2001 (29.03.01)	
International application No.: PCT/JP00/06398	Applicant's or agent's file reference: A01403MA
International filing date: 20 September 2000 (20.09.00)	Priority date: 20 September 1999 (20.09.99)
Applicant: WATANABE, Mikio et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:
27 October 2000 (27.10.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

<p>The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland</p> <p>Facsimile No.: (41-22) 740.14.35</p>	<p>Authorized officer:</p> <p>J. Zahra</p> <p>Telephone No.: (41-22) 338.83.38</p>
--	--

PCT INTERNATIONAL COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

IMAMURA, Masazumi
8th Floor, Kyobashi Nisshoku Bldg.
8-7, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-0031
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 20 juillet 2001 (20.07.01)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference A01403MA	
International application No. PCT/JP00/06398	International filing date (day/month/year) 20 septembre 2000 (20.09.00)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant ☐ the inventor ☒ the agent ☐ the common representative

Name and Address

1) IMAMURA, Masazumi
2) SHIOZAWA, Hisao
3) KAMATA, Junji
4) AIHARA, Makoto
5th Floor, KRF Bldg.
5-5, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-0031
Japan

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

03-3271-1331

Facsimile No.

03-3271-1410

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

1) IMAMURA, Masazumi
2) SHIOZAWA, Hisao
3) KAMATA, Junji
4) AIHARA, Makoto
8th Floor, Kyobashi Nisshoku Bldg.
8-7, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-0031
Japan

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

03-3538-5680

Facsimile No.

03-3538-5686

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Shinji IGARASHI

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

PCT

国際調査報告

(法 8 条、法施行規則第40、41条)
〔PCT 18条、PCT規則43、44〕

出願人又は代理人 の書類記号 A01403MA	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220) 及び下記5を参照すること。		
国際出願番号 PCT/JPO0/06398	国際出願日 (日.月.年) 20.09.00	優先日 (日.月.年) 20.09.99	
出願人 (氏名又は名称) 天藤製薬株式会社			

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条 (PCT 18条) の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 3 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

- a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。
☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

- b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない (第 I 欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している (第 II 欄参照)。

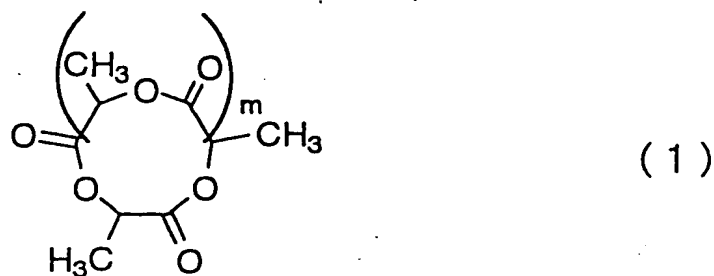
4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。
☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☐ 出願人が提出したものを承認する。
☒ 第 III 欄に示されているように、法施行規則第47条 (PCT規則38.2(b)) の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から 1 カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、
第 _____ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。 ☒ なし
☐ 出願人は図を示さなかった。
☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

第Ⅲ欄 要約 (第1ページの5の続き)

本発明によれば、下記一般式(1):



で表される環状乳酸オリゴマーを製造する方法において、ラクチドを下記一般式(2):



(式中Rは脂肪族基、芳香族基、 $-\text{Si}(R^{10})(R^{11})(R^{12})$ 、 $-\text{CH}(R^{20})\text{CONR}^{21}R^{22}$ 、又は $-\text{CH}(R^{30})\text{COOR}^{31}$ を示し、Yは $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 又は $-\text{NR}^{40}-$ を示す。Meはアルカリ金属を示す。)

で表されるアルカリ金属化合物の存在下で重合させることを特徴とする環状乳酸オリゴマーの製造方法、並びに該製造方法により製造される環状乳酸オリゴマーが提供される。

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int. Cl. ¹ C07D323/00 // C07D319/12, C07B61/00, A61K31/365, A61P35/00, 3/10, 3/04, 37/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int. Cl. ¹ C07D323/00, C07D319/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	Macromolecules (1988), 21(2), 286-93	1-9
Y	EP, 402676, A2 (GENERAL ELECTRIC COMPANY) 19. 12月. 1990 (12. 19. 90) 特に第3頁第23~28行を参照 &US, 5006637, A &JP, 3-74429, A	1-9
X	JP, 6-306264, A (Mitsui Toatsu Chemicals)	8-9
Y	1. 11月. 1994 (01. 11. 94) 特に請求項4を参照 ファミリーなし	1-9

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19. 12. 00

国際調査報告の発送日

26.12.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大宅 郁治



4 P

9737

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

PATENT COOPERATION TREATY

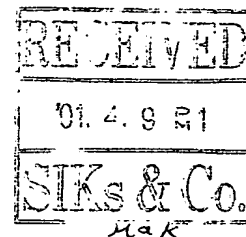
PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:
IMAMURA, Masazumi
5th Floor, KRF Bldg.
5-5, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-0031
JAPON



Date of mailing (day/month/year) 29 March 2001 (29.03.01)		
Applicant's or agent's file reference A01403MA		IMPORTANT NOTICE
International application No. PCT/JP00/06398	International filing date (day/month/year) 20 September 2000 (20.09.00)	Priority date (day/month/year) 20 September 1999 (20.09.99)
Applicant AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, LTD. et al		

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:
AU, KP, KR, US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:
AE, AG, AL, AM, AP, AT, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EA, EE, EP, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OA, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU.
The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).
3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 29 March 2001 (29.03.01) under No. WO 01/21612

REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer J. Zahra Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	---

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

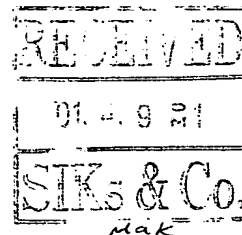
INFORMATION CONCERNING ELECTED
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

IMAMURA, Masazumi
5th Floor, KRF Bldg.
5-5, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-0031
JAPON



Date of mailing (day/month/year) 29 March 2001 (29.03.01)		
Applicant's or agent's file reference A01403MA		IMPORTANT INFORMATION
International application No. PCT/JP00/06398	International filing date (day/month/year) 20 September 2000 (20.09.00)	Priority date (day/month/year) 20 September 1999 (20.09.99)
Applicant AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, LTD. et al		

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

AP : GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW

EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE

National : AU, BG, CA, CN, CZ, DE, IL, JP, KP, KR, MN, NO, NZ, PL, RO, RU, SE, SK, US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

National : AE, AG, AL, AM, AT, AZ, BA, BB, BR, BY, BZ, CH, CR, CU, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IN, IS, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MW,
MX, MZ, PT, SD, SG, SI, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" **before the expiration of 30 months from the priority date** before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 36(3)(b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The entry into the European regional phase is postponed **until 31 months from the priority date** for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

<p>The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland</p> <p>Facsimile No. (41-22) 740.14.35</p>	<p>Authorized officer: J. Zahra</p> <p>Telephone No. (41-22) 338.83.38</p>
---	---

PATENT COOPERATION TREATY

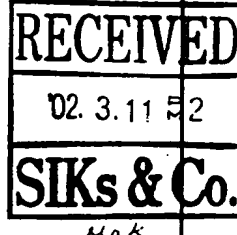
PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL
OF COPIES OF TRANSLATION
OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 72.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

IMAMURA, Masazumi
8th Floor, Kyobashi Nisshoku Bldg.
8-7, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-0031
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 20 February 2002 (20.02.02)	
Applicant's or agent's file reference A01403MA	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP00/06398	International filing date (day/month/year) 20 September 2000 (20.09.00)
Applicant AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, LTD. et al	

1. Transmittal of the translation to the applicant.

The International Bureau transmits herewith a copy of the English translation made by the International Bureau of the international preliminary examination report established by the International Preliminary Examining Authority.

2. Transmittal of the copy of the translation to the elected Offices.

The International Bureau notifies the applicant that copies of that translation have been transmitted to the following elected Offices requiring such translation:

EP,AT,CA,CH,CN,FI,KP,NO,NZ,RO,RU,SK,US

The following elected Offices, having waived the requirement for such a transmittal at this time, will receive copies of that translation from the International Bureau only upon their request:

AP,EA,AE,AG,AL,AM,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EE,ES,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,PL,PT,SD,SE,SG,SI,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW,OA

3. Reminder regarding translation into (one of) the official language(s) of the elected Office(s).

The applicant is reminded that, where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report.

It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned (Rule 74.1). See Volume II of the PCT Applicant's Guide for further details.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer Eliott PERETTI Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	---

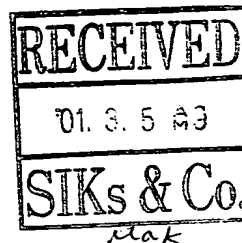
PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

IMAMURA, Masazumi
5th Floor, Krf Bldg.
5-5, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-0031
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 22 February 2001 (22.02.01)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference A01403MA	
International application No. PCT/JP00/06398	International filing date (day/month/year) 20 September 2000 (20.09.00)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant
 ☐ the inventor
 ☐ the agent
 ☐ the common representative

Name and Address

 TOKAI EDUCATION INSTRUMENTS CO.,LTD
 164, Shimokasuya
 Isehara-shi, Kanagawa 259-1143
 Japan
 (for all designated States except US)

State of Nationality

JP

State of Residence

JP

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person
 ☐ the name
 ☐ the address
 ☐ the nationality
 ☐ the residence

Name and Address

 TOKAI EDUCATION INSTRUMENTS CO.,LTD
 164, Shimokasuya
 Isehara-shi, Kanagawa 259-1143
 Japan
 (for JP)

State of Nationality

JP

State of Residence

JP

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned
<input type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input type="checkbox"/> the elected Offices concerned
<input checked="" type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:

 The International Bureau of WIPO
 34, chemin des Colombettes
 1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Shinji IGARASHI

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF RECEIPT OF
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

To:

IMAMURA, Masazumi
5th Floor, Krf Bldg.
5-5, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-0031
JAPON



Date of mailing (day/month/year) 18 October 2000 (18.10.00)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference A01403MA	International application No. PCT/JP00/06398

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, LTD. et al (for all designated States except US)
WATANABE, Mikio et al (for US)

International filing date : 20 September 2000 (20.09.00)

Priority date(s) claimed : 20 September 1999 (20.09.99)

Date of receipt of the record copy
by the International Bureau : 06 October 2000 (06.10.00)

List of designated Offices :

AP : GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW

EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE

OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

National : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VN, YU, ZA, ZW

ATTENTION

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

- ☒ time limits for entry into the national phase
☐ confirmation of precautionary designations
☒ requirements regarding priority documents

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer:

Shinji IGARASHI

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Telephone No. (41-22) 338.83.38

PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
(PCT36条及びPCT規則70)

REC'D 20 JUL 2001

WIPO PCT

出願人又は代理人 の書類記号 A01403MA	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO0/06398	国際出願日 (日.月.年) 20.09.00	優先日 (日.月.年) 20.09.99
国際特許分類(IPC) Int.Cl. ⁷ C07D323/00 // C07D319/12, C07B61/00, A61K31/365, A61P35/00, 3/10, 3/04, 37/04		
出願人(氏名又は名称) 天藤製薬株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条(PCT36条)の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 3 ページからなる。
- ☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)
この附属書類は、全部で ページである。

3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
- I ☒ 国際予備審査報告の基礎
- II ☐ 優先権
- III ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
- IV ☐ 発明の単一性の欠如
- V ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- VI ☐ ある種の引用文献
- VII ☐ 国際出願の不備
- VIII ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 27.10.00	国際予備審査報告を作成した日 04.07.01	
名称及びあて先 日本国特許庁(IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 高岡 裕美 印	4P 9737
電話番号 03-3581-1101		内線 3492

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に
応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
明細書 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 _____ 項、 出願時に提出されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 _____ ページ/図、 出願時に提出されたもの
図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
図面 第 _____ ページ/図、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語
3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならない、本報告に添付する。)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)	請求の範囲	1-7	有
	請求の範囲	8-9	無
進歩性(IS)	請求の範囲		有
	請求の範囲	1-9	無
産業上の利用可能性(IA)	請求の範囲	1-9	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

国際調査報告で引用した以下の文献1-3により、この出願は新規性及び進歩性を有しない。

文献1: Macromolecules (1988), 21(2), 286-93

文献2: EP, 402676, A2 (GENERAL ELECTRIC COMPANY)

文献3: JP, 6-306264, A (Mitsui Toatsu Chemicals)

この出願の請求の範囲1-9に係る発明は、ラクチドを特定のアルカリ金属化合物の存在下で重合させることによる、環状乳酸オリゴマー及びその製造方法である。

請求の範囲8-9について: 係る発明は製法で特定された物質であるが、物質そのものは既に文献3の請求項4に開示されていることから、したがって新規性を有しない。

請求の範囲1-7について: ラクチドを脱水縮合することによる環状乳酸オリゴマーの製造方法は公知であるが、その反応系に、この出願の式(2)のような特定のアルカリ金属化合物を存在させることに関しては知られていない。

しかしながら、文献1には金属アルコキシド(ただしアルカリ金属ではない)の存在下でラクチドから環状乳酸オリゴマーを製造する旨が記載されており、また、文献2には環状ポリカーボネート重合触媒としてn-ブチルリチウム、リチウムフェノキシド等が例示されている。

上記の文献から、当業者であれば文献2に記載されているような重合触媒を環状乳酸オリゴマー製造の触媒としても適用し得ると予測できることから、これらによってこの出願の進歩性は否定される。

ST
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference A01403MA	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP00/06398	International filing date (day/month/year) 20 September 2000 (20.09.00)	Priority date (day/month/year) 20 September 1999 (20.09.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 323/00 // C07D 319/12, C07B 61/00, A61K 31/365, A61P 35/00, 3/10, 3/04, 37/04		
Applicant AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, LTD.		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>3</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>

Date of submission of the demand 27 October 2000 (27.10.00)	Date of completion of this report 04 July 2001 (04.07.2001)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/06398

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-7	YES
	Claims	8-9	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-9	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-9	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Based on documents 1-3 below cited in the international search report, the inventions in this application do not appear to be novel and do not appear to involve an inventive step.

Document 1: Macromolecules, Vol. 21, No. 2, 1988, pp. 286-293

Document 2: EP, 402676, A2 (General Electric Company)

Document 3: JP, 6-306264, A (Mitsui Toatsu Chemicals)

The inventions in Claims 1-9 concern cyclic lactic acid oligomers produced by polymerization of lactide in the presence of a specific alkali metal compound and a production process thereof.

Claims 8 and 9

The inventions set forth in these Claims are substances specified in the manufacturing process, but because the substances themselves had already been disclosed in Claim 4 of document 3, they do not appear to be novel.

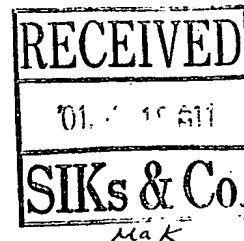
Claims 1-7

A process for producing cyclic lactic acid oligomers by dehydrogenation condensation of lactide is publicly known but introducing specific alkali metal compounds such as those of Formula (2) of this application into this reaction system has not been disclosed.

However, document 1 describes the production of cyclic lactic acid oligomers from lactide in the presence of metal alkoxides (although not alkali metals), and document 2 lists n-butyl lithium, lithium phenoxide and the like as cyclic polycarbonate polymerization catalysts.

Persons skilled in the art can predict that the kind of polymerization catalysts described in document 2 can be used as catalysts in the production of cyclic lactic acid oligomers from the descriptions in these documents, and therefore the inventions set forth in Claims 1-7 do not appear to involve an inventive step.

発信人 日本国特許庁（国際予備審査機関）



出願人代理人

今村 正純

殿

あて名

〒 104-0031

東京都中央区京橋1丁目5番5号
KRFビル5階

PCT見解書

(法第13条)
〔PCT規則66〕発送日
(日.月.年)

17.04.01

出願人又は代理人
の書類記号

A01403MA

応答期間

上記発送日から 2 月以内

国際出願番号

PCT/JPO0/06398

国際出願日

(日.月.年)

20.09.00

優先日

(日.月.年)

20.09.99

国際特許分類 (IPC) Int.Cl.⁷ C07D323/00 // C07D319/12, C07B61/00, A61K31/365, A61P35/00, 3/10, 3/04, 37/04

出願人 (氏名又は名称)

天藤製菓株式会社

1. これは、この国際予備審査機関が作成した 1 回目の見解書である。
2. この見解書は、次の内容を含む。
- I ☒ 見解の基礎
 - II ☐ 優先権
 - III ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成
 - IV ☐ 発明の単一性の欠如
 - V ☒ 法第13条 (PCT規則66.2(a)(ii)) に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
 - VI ☐ ある種の引用文献
 - VII ☐ 国際出願の不備
 - VIII ☐ 国際出願に対する意見
3. 出願人は、この見解書に回答することが求められる。
- いつ? 上記応答期間を参照すること。この応答期間に間に合わないときは、出願人は、法第13条 (PCT規則66.2(d)) に規定するとおり、その期間の経過前に国際予備審査機関に期間延長を請求することができる。ただし、期間延長が認められるのは合理的な理由があり、かつスケジュールに余裕がある場合にに限られることに注意されたい。
- どのように? 法第13条 (PCT規則66.3) の規定に従い、答弁書及び必要な場合には、補正書を提出する。補正書の様式及び言語については、法施行規則第62条 (PCT規則66.8及び66.9) を参照すること。
- なお 補正書を提出する追加の機会については、法施行規則第61条の2 (PCT規則66.4) を参照すること。補正書及び/又は答弁書の審査官による考慮については、PCT規則66.4の2を参照すること。審査官との非公式の連絡については、PCT規則66.6を参照すること。
- 応答がないときは、国際予備審査報告は、この見解書に基づき作成される。
4. 国際予備審査報告作成の最終期限は、PCT規則69.2の規定により 20.01.02 である。

名称及びあて先

日本国特許庁 (IPEA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

高岡 裕美

4 P

9737

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

I. 見解の基礎

1. この見解書は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に回答するために提出された差替え用紙は、この見解書において「出願時」とする。)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
明細書 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 _____ 項、 出願時に提出されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 _____ ページ/図、 出願時に提出されたもの
図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
図面 第 _____ ページ/図、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき見解書を作成した。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この見解書は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c))

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第13条（PCT規則66.2(a)(ii)に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲	1 - 7	有
	請求の範囲	8 - 9	無
進歩性 (IS)	請求の範囲		有
	請求の範囲	1 - 9	無
産業上の利用可能性 (IA)	請求の範囲	1 - 9	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明

国際調査報告で引用した以下の文献1-3により、この出願は新規性及び進歩性を有しない。

文献1 : Macromolecules (1988), 21(2), 286-93

文献2 : EP, 402676, A2 (GENERAL ELECTRIC COMPANY)

文献3 : JP, 6-306264, A (Mitsui Toatsu Chemicals)

この出願の請求の範囲1-9に係る発明は、ラクチドを特定のアルカリ金属化合物の存在下で重合させることによる、環状乳酸オリゴマー及びその製造方法である。

請求の範囲8-9について：係る発明は製法で特定された物質であるが、物質そのものは既に文献3の請求項4に開示されていることから、したがって新規性を有しない。

請求の範囲1-7について：ラクチドを脱水縮合することによる環状乳酸オリゴマーの製造方法は公知であるが、その反応系に、この出願の式(2)のような特定のアルカリ金属化合物を存在させることに関しては知られていない。

しかしながら、文献1には金属アルコキシド（ただしアルカリ金属ではない）の存在下でラクチドから環状乳酸オリゴマーを製造する旨が記載されており、また、文献2には環状ポリカーボネート重合触媒としてn-ブチルリチウム、リチウムフェノキシド等が例示されている。

上記の文献から、当業者であれば文献2に記載されているような重合触媒を環状乳酸オリゴマー製造の触媒としても適用し得ると予測できることから、これらによってこの出願の進歩性は否定される。



P.B.5818 - Patentaan 2
2280 HV Rijswijk (ZH)
☎ +31 70 340 2040
TX 31651 epo nl
FAX +31 70 340 3016

Europäisches
Patentamt

Zweigstelle
in Den Haag
Recherchen-
abteilung

European
Patent Office

Branch at
The Hague
Search
division

Office européen
des brevets

Département a
La Haye
Division de la
recherche

Sternagel, Fleischer, Godemeyer & Partner
Patentanwälte
An den Gärten 7
51491 Overath
ALLEMAGNE

Sternagel, Fleischer,
Godemeyer & Partner

20. Sep. 2002

eingegangen/received *p*

Datum/Date

20.09.02

Zeichen/Ref./Réf. P20419EP/Go/ma	Anmeldung Nr./Application No./Demande n°/Patent Nr./Patent No./Brevet n°. 00961097.3-2117-JP0006398
Anmelder/Applicant/Demandeur/Patentinhaber/Propriétaire/Titulaire AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, LTD.	

COMMUNICATION

The European Patent Office herewith transmits as an enclosure the European search report for the above-mentioned European patent application.

If applicable, copies of the documents cited in the European search report are attached.

☒ Additional set(s) of copies of the documents cited in the European search report is (are) enclosed as well.

REFUND OF THE SEARCH FEE

If applicable under Article 10 Rules relating to fees, a separate communication from the Receiving Section on the refund of the search fee will be sent later.





European Patent
Office

SUPPLEMENTARY
EUROPEAN SEARCH REPORT

Application Number
EP 00 96 1097

DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category	Citation of document with indication, where appropriate, of relevant passages	Relevant to claim	CLASSIFICATION OF THE APPLICATION (Int.Cl.7)
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1995, no. 02, 31 March 1995 (1995-03-31) & JP 06 306264 A (MITSUI TOATSU CHEM INC), 1 November 1994 (1994-11-01) * abstract * see formula when n=3 ---	8,9	C07D323/00 C07D319/12 /(C07D319/12, C07B61:00, A61K31:365, A61P35:00, 3:10,3:04, 37:04)
Y	US 5 006 637 A (GUGGENHEIM THOMAS L ET AL) 9 April 1991 (1991-04-09) * column 3, line 1-37 * ---	1-9	
Y	KRICHELDORF H R ET AL: "POLY(LACTONES). 9. POLYMERIZATION MECHANISM OF METAL ALKOXIDE INITIATED POLYMERIZATIONS OF LACTIDE AND VARIOUS LACTONES" MACROMOLECULES, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON, PA, US, vol. 21, no. 2, 1 February 1988 (1988-02-01), pages 286-293, XP000674388 ISSN: 0024-9297 * page 287, left-hand column, line 1-END * * tables VI,,VII * ---	1-9	
A	LIFSON, SHNEIOR ET AL: "Internal and external alkali ion complexes of enniatin B: an empirical force field analysis" BIOCHEMISTRY (1984), 23(12), 2577-90 , XP001099021 * the whole document * -----	1-9	
The supplementary search report has been based on the last set of claims valid and available at the start of the search.			
Place of search MUNICH		Date of completion of the search 10 September 2002	Examiner Samsam Bakhtiary, M
CATEGORY OF CITED DOCUMENTS			
X : particularly relevant if taken alone Y : particularly relevant if combined with another document of the same category A : technological background O : non-written disclosure P : intermediate document		T : theory or principle underlying the invention E : earlier patent document, but published on, or after the filing date D : document cited in the application L : document cited for other reasons & : member of the same patent family, corresponding document	

ANNEX TO THE EUROPEAN SEARCH REPORT
ON EUROPEAN PATENT APPLICATION NO.

EP 00 96 1097

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned European search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

10-09-2002

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
JP 06306264	A	01-11-1994	JP	3290496 B2	10-06-2002
US 5006637	A	09-04-1991	CA	2013341 A1	12-12-1990
			EP	0402676 A2	19-12-1990
			JP	3074429 A	29-03-1991

PATENT COOPERATION TREATY

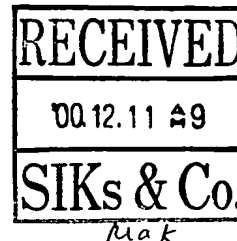
PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

IMAMURA, Masazumi
5th Floor, Krf Bldg.
5-5, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-0031
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 21 November 2000 (21.11.00)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference A01403MA	
International application No. PCT/JP00/06398	International filing date (day/month/year) 20 September 2000 (20.09.00)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 20 September 1999 (20.09.99)
Applicant AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS,LTD. et al	

- The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
- An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
20 Sept 1999 (20.09.99)	11/265715	JP	15 Nove 2000 (15.11.00)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer Magda BOUACHA Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	--

22/11/0



1/5

特許協力条約に基づく国際出願願書

A01403MA

原本(出願用) - 印刷日時 2000年09月20日 (20.09.2000) 水曜日 11時18分42秒

0	受理官庁記入欄	
0-1	国際出願番号.	
0-2	国際出願日	
0-3	(受付印)	
0-4	様式-PCT/R0/101 この特許協力条約に基づく国際出願願書は、 右記によって作成された。	PCT-EASY Version 2.91 (updated 01.07.2000)
0-5	申立て 出願人は、この国際出願が特許協力条約に従って処理されることを請求する。	
0-6	出願人によって指定された受理官庁	日本国特許庁 (R0/JP)
0-7	出願人又は代理人の書類記号	A01403MA
I	発明の名称	環状乳酸オリゴマーの製造方法
II	出願人	出願人である (applicant only)
II-1	この欄に記載した者は	米国を除くすべての指定国 (all designated States except US)
II-2	右の指定国についての出願人である。	
II-4ja	名称	天藤製薬株式会社
II-4en	Name	AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, LTD.
II-5ja	あて名:	620-0932 日本国 京都府 福知山市 笹尾町 9 9 5
II-5en	Address:	995, Saso-cho Fukuchiyama-shi, Kyoto 620-0932 Japan
II-6	国籍 (国名)	日本国 JP
II-7	住所 (国名)	日本国 JP
II-8	電話番号	0773-23-1825
II-9	ファクシミリ番号	0773-23-6759
III-1	その他の出願人又は発明者	出願人である (applicant only)
III-1-1	この欄に記載した者は	米国を除くすべての指定国 (all designated States except US)
III-1-2	右の指定国についての出願人である。	
III-1-4ja	名称	東海教育産業株式会社
III-1-4en	Name	TOKAI EDUCATION INSTRUMENTS CO., LTD
III-1-5ja	あて名:	259-1143 日本国 神奈川県 伊勢原市 下粕屋 1 6 4
III-1-5en	Address:	164, Shimokasuya Isehara-shi, Kanagawa 259-1143 Japan
III-1-6	国籍 (国名)	日本国 JP
III-1-7	住所 (国名)	日本国 JP

特許協力条約に基づく国際出願願書

A01403MA

原本(出願用) - 印刷日時 2000年09月20日 (20.09.2000) 水曜日 11時18分42秒

III-2	その他の出願人又は発明者	
III-2-1	この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-2-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-2-4ja	氏名(姓名)	渡邊 幹夫
III-2-4en	Name (LAST, First)	WATANABE, Mikio
III-2-5ja	あて名:	257-0002 日本国 神奈川県 秦野市 鶴巻南5-8-2-208
III-2-5en	Address:	5-8-2-208, Tsurumakiminami Hadano-shi, Kanagawa 257-0002 Japan
III-2-6	国籍(国名)	日本国 JP
III-2-7	住所(国名)	日本国 JP
III-3	その他の出願人又は発明者	
III-3-1	この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-3-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-3-4ja	氏名(姓名)	高野 二郎
III-3-4en	Name (LAST, First)	TAKANO, Jiro
III-3-5ja	あて名:	259-1322 日本国 神奈川県 秦野市 渋沢1107-11
III-3-5en	Address:	1107-11, Shibusawa Hadano-shi, Kanagawa 259-1322 Japan
III-3-6	国籍(国名)	日本国 JP
III-3-7	住所(国名)	日本国 JP
III-4	その他の出願人又は発明者	
III-4-1	この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-4-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-4-4ja	氏名(姓名)	石原 良美
III-4-4en	Name (LAST, First)	ISHIHARA, Yoshimi
III-4-5ja	あて名:	243-0035 日本国 神奈川県 厚木市 愛甲891-4 グリーンウィンズII-202
III-4-5en	Address:	Gurin WindsII-202, 891-4, Aikou Atsugi-shi, Kanagawa 243-0035 Japan
III-4-6	国籍(国名)	日本国 JP
III-4-7	住所(国名)	日本国 JP

特許協力条約に基づく国際出願願書

A01403MA




原本(出願用) - 印刷日時 2000年09月20日 (20.09.2000) 水曜日 11時18分42秒

III-5 III-5-1 III-5-2 III-5-4ja III-5-4en III-5-5ja III-5-5en III-5-6 III-5-7	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は 右の指定国についての出願人である。 氏名(姓名) Name (LAST, First) あて名: Address: 国籍(国名) 住所(国名)	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only) 村上 正裕 MURAKAMI, Masahiro 620-0055 日本国 京都府 福知山市 篠尾新町 3-100 エル・アルカサル 703 Eru Arukasaru703, 3-100, Sasaoshinmachi Fukuchiyama-shi, Kyoto 620-0055 Japan 日本国 JP 日本国 JP
IV-1 IV-1-1ja IV-1-1en IV-1-2ja IV-1-2en IV-1-3 IV-1-4	代理人又は共通の代表者、通知 のあて名 下記の者は国際機関において右 記のごとく出願人のために行動 する。 氏名(姓名) Name (LAST, First) あて名: Address: 電話番号 ファクシミリ番号	代理人 (agent) 今村 正純 IMAMURA, Masazumi 104-0031 日本国 東京都 中央区 京橋 1丁目 5番 5号 K R Fビル 5階 5th Floor, KRF Bldg. 5-5, Kyobashi 1-chome Chuo-ku, Tokyo 104-0031 Japan 03-3271-1331 03-3271-1410
IV-2 IV-2-1ja IV-2-1en	その他の代理人 氏名 Name(s)	筆頭代理人と同じあて名を有する代理人 (additional agent(s) with same address as first named agent) 塩澤 寿夫; 釜田 淳爾; 藍原 誠 SHIOZAWA, Hisao; KAMATA, Junji; AIHARA, Makoto
V V-1	国の指定 広域特許 (他の種類の保護又は取扱いを 求める場合には括弧内に記載す る。)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZW 及びハラレプロトコルと特許協力条約の締約国である 他の国 EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM 及びユーラシア特許条約と特許協力条約の締約国で ある他の国 EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE 及びヨーロッパ特許条約と特許協力条約の締約国で ある他の国 OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GW ML MR NE SN TD TG 及びアフリカ知的所有権機構と特許協力条約の締約国 である他の国
V-2	国内特許 (他の種類の保護又は取扱いを 求める場合には括弧内に記載す る。)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CR CU CZ DE DK DM DZ EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZW

特許協力条約に基づく国際出願願書

A01403MA

原本(出願用) - 印刷日時 2000年09月20日 (20.09.2000) 水曜日 11時18分42秒

V-5	指定の確認の宣言 出願人は、上記の指定に加えて、規則4.9(b)の規定に基づき、特許協力条約のもとで認められる他の全ての国の指定を行う。ただし、V-6欄に示した国の指定を除く。出願人は、これらの追加される指定が確認を条件としていること、並びに優先日から15月が経過する前にその確認がなされない指定は、この期間の経過時に、出願人によって取り下げられたものとみなされることを宣言する。		
V-6	指定の確認から除かれる国	なし (NONE)	
VI-1	先の国内出願に基づく優先権主張		
VI-1-1	先の出願日	1999年09月20日 (20.09.1999)	
VI-1-2	先の出願番号	特願平11-265715	
VI-1-3	国名	日本国 JP	
VI-2	優先権証明書送付の請求 上記の先の出願のうち、右記の番号のものについては、出願書類の認証謄本を作成し国際事務局へ送付することを、受理官庁に対して請求している。	VI-1	
VII-1	特定された国際調査機関(ISA)	日本国特許庁 (ISA/JP)	
VIII	照合欄	用紙の枚数	添付された電子データ
VIII-1	願書	5	-
VIII-2	明細書	16	-
VIII-3	請求の範囲	2	-
VIII-4	要約	1	a01403ma.txt
VIII-5	図面	31	-
VIII-7	合計	55	
VIII-8	添付書類	添付	添付された電子データ
VIII-8	手数料計算用紙	✓	-
VIII-9	別個の記名押印された委任状	✓	-
VIII-16	PCT-EASYディスク	-	フレキシブルディスク
VIII-17	その他	特許する手数料に相当する特許印紙を貼付した書面	-
VIII-17	その他	国際事務局の口座への振込みを証明する書面	-
VIII-18	要約書とともに提示する図の番号		
VIII-19	国際出願の使用言語名:	日本語 (Japanese)	
IX-1	提出者の記名押印		
IX-1-1	氏名(姓名)	今村 正純	
IX-2	提出者の記名押印		
IX-2-1	氏名(姓名)	塩澤 寿夫	
IX-3	提出者の記名押印		
IX-3-1	氏名(姓名)	釜田 淳爾	

特許協力条約に基づく国際出願願書

A01403MA

原本（出願用） - 印刷日時 2000年09月20日（20.09.2000）水曜日 11時18分42秒

IX-4	提出者の記名押印	
IX-4-1	氏名(姓名)	藍原 誠 

受理官庁記入欄

10-1	国際出願として提出された書類の実際の受理の日	
10-2	図面：	
10-2-1	受理された	
10-2-2	不足図面がある	
10-3	国際出願として提出された書類を補完する書類又は図面であつてその後期間内に提出されたものの実際の受理の日（訂正日）	
10-4	特許協力条約第11条(2)に基づく必要な補完の期間内の受理の日	
10-5	出願人により特定された国際調査機関	ISA/JP
10-6	調査手数料未払いにつき、国際調査機関に調査用写しを送付していない	

国際事務局記入欄

11-1	記録原本の受理の日	
------	-----------	--

PCT手数料計算用紙(願書付属書)

A01403MA

原本(出願用) - 印刷日時 2000年09月20日 (20.09.2000) 水曜日 11時18分42秒

[この用紙は、国際出願の一部を構成せず、国際出願の用紙の枚数に算入しない]

0	受理官庁記入欄		
0-1	国際出願番号.		
0-2	受理官庁の日付印		
0-4	様式-PCT/RO/101 (付属書)		
0-4-1	このPCT手数料計算用紙は、 右記によって作成された。		PCT-EASY Version 2.91 (updated 01.07.2000)
0-9	出願人又は代理人の書類記号		A01403MA
2	出願人		天藤製薬株式会社
12	所定の手数料の計算		金額/係数 小計 (JPY)
12-1	送付手数料	T	⇒ 18,000
12-2	調査手数料	S	⇒ 72,000
12-3	国際手数料		
	基本手数料		
	(最初の30枚まで)	b1	40,700
12-4	30枚を越える用紙の枚数		25
12-5	用紙1枚の手数料 (X)		940
12-6	合計の手数料	b2	23,500
12-7	b1 + b2 =	B	64,200
12-8	指定手数料		
	国際出願に含まれる指定国 数		87
12-9	支払うべき指定手数料の数 (上限は8)		8
12-10	1指定当たりの手数料 (X)		8,800
12-11	合計の指定手数料	D	70,400
12-12	PCT-EASYによる料金の 減額	R	-12,500
12-13	国際手数料の合計 (B+D-R)	I	⇒ 122,100
12-14	優先権証明書請求手数料		
	優先権証明書を請求した数		1
12-15	1 優先権証明書当たり (X) の手数料		1,400
12-16	優先権証明書請求手数料 の合計	P	⇒ 1,400
12-17	納付すべき手数料の合計 (T+S+I+P)		⇒ 213,500
12-19	支払方法	送付手数料: 特許印紙 調査手数料: 特許印紙 国際手数料: 銀行口座への振込み 優先権証明書請求手数料: 特許印紙	

EASYによるチェック結果と出願人による言及

13-1-1	出願人による言及 氏名(名称)	9 6 2 1 弁理士 今村 正純
13-1-2	出願人による言及 氏名(名称)	9 2 6 3 弁理士 塩澤 寿夫
13-1-3	出願人による言及 氏名(名称)	9 5 8 4 弁理士 釜田 淳爾

13-1-4	出願人による言及 氏名(名称)	1 0 4 4 7 弁理士 藍原 誠
13-2-6	EASYによるチェック結果 内訳	Green? 要約書とともに提示する図の番号が示されていません。
13-2-9	EASYによるチェック結果 注釈	Green? 願書に表示しなければならない通常の項目はすべて他のPCT-EASYの機能で入力することができます。言及を用いた表示の有効性について確認してください。
13-2-10	EASYによるチェック結果 受理官庁/国際事務局記入欄	Green? この願書を作成したPCT-EASYは英語版ないし西欧言語版以外のWindows上で動作しています。ASCII文字以外の文字について、願書と電子データを注意して比較してください。

明細書

環状乳酸オリゴマーの製造方法

技術分野

本発明は環状乳酸オリゴマーの製造方法、並びに該製造方法により製造される環状乳酸オリゴマーに関するものである。

背景技術

環状構造を有する乳酸オリゴマーは、腫瘍細胞増殖抑制剤（特開平 3－193731 号公報）や、抗悪性腫瘍剤（特開平 9－227388 号公報）等の医薬あるいはその中間体等として用いることができる有用な化合物である。

このような乳酸オリゴマーを製造するための従来の方法は、乳酸を不活性雰囲気中で加熱下で脱水縮合した後、得られた反応生成物からオリゴマー成分を分離回収する方法である。

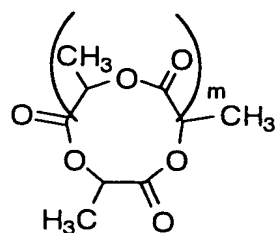
しかしながら、この従来法では、乳酸オリゴマーを選択的に生成させることは難しく、乳酸の脱水縮合工程で得られる乳酸ポリマーが高重合体を含む分子量分布の広いものであるため、クロマトグラフィー等の分離手段を用いて、乳酸オリゴマーを分離回収する必要があった。

発明の開示

本発明の目的は、環状乳酸オリゴマーを効率よく製造するための新規な方法を提供すること、並びに該方法で製造される環状乳酸オリゴマーを提供することである。

本発明者は、前記目的を達成するために鋭意研究を重ねた結果、ラクチドを特定のアルカリ金属化合物の存在下で重合することにより、環状乳酸オリゴマーを効率よく製造できることを見出し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明によれば、下記一般式（1）：



(1)

(式中、mは1～30の整数を示す)

で表される環状乳酸オリゴマーを製造する方法において、ラクチドを下記一般式(2)：



(式中、Rは脂肪族基、芳香族基、 $-Si(R^{10})(R^{11})(R^{12})$ 、 $-CH(R^{20})CONR^{21}R^{22}$ 、又は $-CH(R^{30})COOR^{31}$ を示し、ここで R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} は各々独立に脂肪族基又は芳香族基を示し、 R^{20} は脂肪族基を示し、 R^{21} 及び R^{22} は各々独立に水素原子、脂肪族基又は芳香族基を示し、 R^{30} は脂肪族基を示し、 R^{31} は水素原子、脂肪族基又は芳香族基を示す。

Yは $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NR^{40}-$ を示し、ここで R^{40} は水素原子、脂肪族基又は芳香族基を示す。

Meはアルカリ金属を示す。)

で表されるアルカリ金属化合物の存在下で重合させることを特徴とする環状乳酸オリゴマーの製造方法が提供される。

好ましくは、アルカリ金属化合物は、一般式(2)において、Rが炭素数1から12のアルキル基、炭素数6から30のアリール基、 $-Si(R^{10})(R^{11})(R^{12})$ 、 $-CH(R^{20})CONR^{21}R^{22}$ 、又は $-CH(R^{30})COOR^{31}$ を示し、ここで R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} は各々独立に脂肪族基又は芳香族基を示し、 R^{20} は脂肪族基を示し、 R^{21} 及び R^{22} は各々独立に水素原子、脂肪族基又は芳香族基を示し、 R^{30} は脂肪族基を示し、 R^{31} は水素原子、脂肪族基又は芳香族基を示す化合物である。

好ましくは、アルカリ金属化合物は、一般式(2)においてYが $-O-$ 又は $-$

S-である化合物である。

好ましくは、アルカリ金属化合物は、一般式(2)においてMeがリチウムである化合物である。

好ましくは、一般式(1)においてmは1~21の整数である。

本発明の一実施態様によれば、アルカリ金属化合物として、一般式(2)においてRが炭素数4以上の脂肪族基である化合物；一般式(2)においてRが芳香族基であり、Yが-S-である化合物；あるいは一般式(2)においてRが-CH(R²⁰)CONR²¹R²²であり、ここでR²⁰は脂肪族基を示し、R²¹及びR²²は各々独立に水素原子、脂肪族基又は芳香族基を示す化合物の何れかを使用する。このようなアルカリ金属化合物を使用した場合、実質的に鎖状乳酸オリゴマーを含むことなく、環状乳酸オリゴマーが選択的に製造される。

本発明の別の側面によれば、上記した本発明の環状乳酸オリゴマーの製造方法により製造される環状乳酸オリゴマーが提供され、好ましくは、実質的に鎖状乳酸オリゴマーを含まない環状乳酸オリゴマーが提供される。

図面の簡単な説明

図1は、実施例1で得た生成物のNMRの全体図を示す。

図2は、図1のNMRの部分拡大図を示す。

図3は、図1のNMRの部分拡大図を示す。

図4は、実施例2で得た生成物のNMRの全体図を示す。

図5は、図4のNMRの部分拡大図を示す。

図6は、図4のNMRの部分拡大図を示す。

図7は、実施例3で得た生成物のNMRの全体図を示す。

図8は、図7のNMRの部分拡大図を示す。

図9は、図7のNMRの部分拡大図を示す。

図10は、実施例4で得た生成物のMSスペクトルを示す。

図11は、実施例4で得た生成物のNMRの全体図を示す。

図12は、図11のNMRの部分拡大図を示す。

図13は、図11のNMRの部分拡大図を示す。

図14は、実施例5で得た生成物のNMRの全体図を示す。

図15は、図14のNMRの部分拡大図を示す。

図16は、図14のNMRの部分拡大図を示す。

図17は、実施例6で得た生成物のNMRの全体図を示す。

図18は、図17のNMRの部分拡大図を示す。

図19は、図17のNMRの部分拡大図を示す。

図20は、実施例7で得た生成物のNMRの全体図を示す。

図21は、図20のNMRの部分拡大図を示す。

図22は、図20のNMRの部分拡大図を示す。

図23は、実施例8で得た生成物のNMRの全体図を示す。

図24は、図23のNMRの部分拡大図を示す。

図25は、図23のNMRの部分拡大図を示す。

図26は、実施例9で得た生成物のNMRの全体図を示す。

図27は、図26のNMRの部分拡大図を示す。

図28は、実施例10で得た生成物のMSスペクトルを示す。

図29は、実施例10で得た生成物のNMRの全体図を示す。

図30は、図29のNMRの部分拡大図を示す。

図31は、図29のNMRの部分拡大図を示す。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の実施態様及び実施方法を詳細に説明する。

本発明の環状乳酸オリゴマーの製造方法は、ラクチドを下記一般式(2)：



(式中、Rは脂肪族基、芳香族基、 $-Si(R^{10})(R^{11})(R^{12})$ 、 $-CH(R^{20})CONR^{21}R^{22}$ 、又は $-CH(R^{30})COOR^{31}$ を示し、ここで R^{10} 、 R

R^{11} 及び R^{12} は各々独立に脂肪族基又は芳香族基を示し、 R^{20} は脂肪族基を示し、 R^{21} 及び R^{22} は各々独立に水素原子、脂肪族基又は芳香族基を示し、 R^{30} は脂肪族基を示し、 R^{31} は水素原子、脂肪族基又は芳香族基を示す。

Yは $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NR^{40}-$ を示し、ここで R^{40} は水素原子、脂肪族基又は芳香族基を示す。

Meはアルカリ金属を示す。）

で表されるアルカリ金属化合物の存在下で重合させることを特徴とする。

本発明の製造方法の原料は、乳酸2分子が脱水縮合したラクチド（3，6-ジメチル-1，4-ジオキサソラン-2，5-ジオン）であり、このラクチドを上記一般式（2）で表されるアルカリ金属化合物の存在下で反応させる。以下、一般式（2）：



について説明する。

一般式（2）において、Rは脂肪族基、芳香族基、 $-Si(R^{10})(R^{11})(R^{12})$ 、 $-CH(R^{20})CONR^{21}R^{22}$ 、又は $-CH(R^{30})COOR^{31}$ を示し、ここで R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} は各々独立に脂肪族基又は芳香族基を示し、 R^{20} は脂肪族基を示し、 R^{21} 及び R^{22} は各々独立に水素原子、脂肪族基又は芳香族基を示し、 R^{30} は脂肪族基を示し、 R^{31} は水素原子、脂肪族基又は芳香族基を示す。

本明細書で言う脂肪族基としては、炭素数1から12、好ましくは1から6の直鎖状、分枝状、環状又はそれらの組み合わせの飽和又は不飽和の脂肪族炭化水素基が挙げられ、具体的には、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、オクチル、ドデシル等のアルキル基、シクロプロピル、シクロブチル、シクロオクチル、シクロドデシル等のシクロアルキル基が挙げられる。脂肪族基は二重結合または三重結合を有する不飽和の炭化水素基でもよい。

本明細書で言う芳香族基としては、炭素数は6～30、好ましくは6～20、より好ましくは6～12、さらに好ましくは6～10のアリール基及びアリール

アルキル基が挙げられる。アリール基としては、フェニル、トリル、ナフチル等が挙げられ、アリールアルキル基としては、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル等が挙げられる。

脂肪族基および芳香族基は1以上の置換基を有していてもよい。置換基の種類は特に限定されないが、例えば、直鎖または分岐、鎖状または環状のアルキル基、直鎖または分岐、鎖状または環状のアルケニル基、直鎖または分岐、鎖状または環状のアルキニル基、アリール基、アシルオキシ基、アルコキシカルボニルオキシ基、アリールオキシカルボニルオキシ基、カルバモイルオキシ基、カルボンアミド基、スルホンアミド基、カルバモイル基、スルファモイル基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アリールオキシカルボニル基、アルコキシカルボニル基、N-アシルスルファモイル基、N-スルファモイルカルバモイル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアミノ基、アリールオキシカルボニルアミノ基、アミノ基、アンモニオ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、スルホ基、メルカプト基、アルキルスルフィニル基、アリールスルフィニル基、アルキルチオ基、アリールチオ基、ウレイド基、複素環基（例えば、窒素、酸素およびイオウ等を少なくとも1個以上含み、3ないし12員環の単環、縮合環）、複素環オキシ基、複素環チオ基、アシル基、スルファモイルアミノ基、シリル基、ハロゲン原子などが挙げられる。上記においてアルキル、アルケニル、アルキニル及びアルコキシの炭素数は一般的には1から12であり、好ましくは1から6であり、アリールの炭素数は一般的には6から20であり、好ましくは6から10である。

一般式(2)において、Yは-O-、-S-又は-NR⁴⁰-を示し、ここでR⁴⁰は水素原子、脂肪族基又は芳香族基を示す。好ましくは、Yは-O-又は-S-である。R⁴⁰で表される脂肪族基又は芳香族基は上記した通りである。

一般式(2)において、Meはアルカリ金属を示す。アルカリ金属としては、例えば、Li、Na又はKが挙げられ、好ましくはLiである。

一般式(2)で表される化合物で不斉炭素を有するものは、各々(R)体、(S)

体、(R)、(S) 体の何れでもよい。

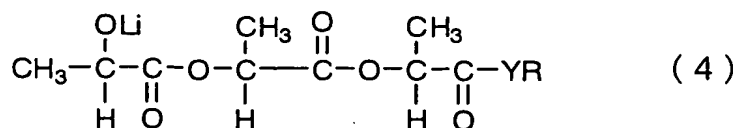
一般式(2)で表されるアルカリ金属化合物の入手方法は特に限定されず、当業者であれば適宜入手でき、例えば、*n*-ブチルリチウム等のアルキル化アルカリ金属にR-YHを反応させることによって得ることができる。

本発明の方法に従いラクチドを一般式(2)で表されるアルカリ金属化合物の存在下で重合させる場合、アルカリ金属化合物(R-Y-Me)の使用量は、ラクチド1モル当たり好ましくは1~0.1モルであり、より好ましくは0.2~0.3モルである。

本発明の方法を行う際の反応温度は、反応が進行する限り特に限定されないが、好ましくは-100℃~室温であり、より好ましくは-78~-50℃である。反応は-78~-50℃の温度で開始し、徐々に室温にまで昇温させるように実施するのが好ましい。

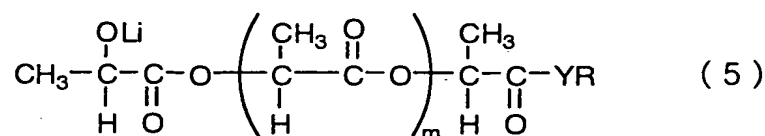
本発明の方法におけるラクチドの重合反応は、好ましくは反応溶媒の存在下で実施される。反応溶媒は反応に不活性な溶媒であれば特に制限されないが、好ましくはテトラヒドロフラン等の環状エーテル、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン等を用いることができる。反応雰囲気としては、窒素ガスやアルゴンガス等の不活性ガス雰囲気を使用することができる。反応圧力は特に制約されず、好ましくは常圧である。

次に、本発明の方法における環状乳酸オリゴマーの生成の反応機構を説明するが、本発明は下記の理論にいかなる意味においても拘束されることはない。ここではアルカリ金属としてLiを使用した場合を説明するが、NaやKなどの他のアルカリ金属を使用する場合でも同様の反応機構であると考えられる。本発明の方法におけるラクチドの重合反応では、先ず、リチウム化合物とラクチドとが反応して、下記一般式(4)



(式中、Y及びRは本明細書中で前記した通りである)

で表される鎖状乳酸誘導体が生成し、この化合物にラクチドが反応して、下記一般式(5)



(式中、m、Y及びRは本明細書中で前記した通りである)

で表される鎖状乳酸オリゴマーが生成する。次いで、この化合物からR Y L iが脱離し、環化し、これにより、前記一般式(1)の環状乳酸オリゴマーが生成するものと考えられる。

本発明の方法で得られる乳酸オリゴマーの組成は、反応助剤として用いるアルカリ金属化合物によって変化する。アルカリ金属化合物として、例えば、炭素数1～3のアルキルアルコールのアルカリ金属化合物(好ましくはリチウム化合物)を用いる場合には、環状乳酸オリゴマーと鎖状オリゴマーとの混合物(環状乳酸オリゴマーの割合：80～85重量%)が得られる。一方、アルカリ金属化合物としてトブチルアルコール等の炭素数4以上のアルキルアルコールのアルカリ金属化合物や、チオフェノール等のアルカリ金属化合物を用いるときには、実質的に環状乳酸オリゴマーのみを選択的に得ることができる。あるいは、アルカリ金属化合物として、一般式(2)においてRが $-\text{CH}(\text{R}^{20})\text{CONR}^{21}\text{R}^{22}$ であり、ここで R^{20} は脂肪族基を示し、 R^{21} 及び R^{22} は各々独立に水素原子、脂肪族基又は芳香族基を示す化合物、より具体的には例えば、下記一般式(3)：

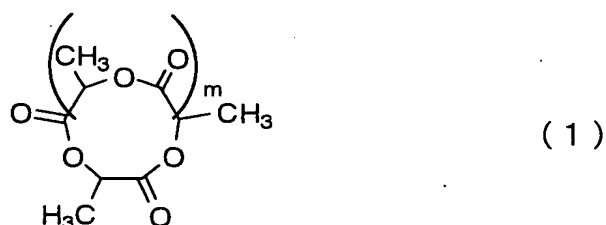


で表される乳酸アミドを用いることによっても、実質的に環状乳酸オリゴマーの

みを選択的に得ることができる。本明細書で言う「実質的に環状乳酸オリゴマーのみを選択的に得る」とは、反応生成物中に鎖状乳酸オリゴマーが実質的に生成しないことを意味し、具体的には、反応生成物中における全乳酸オリゴマーに対する鎖状乳酸オリゴマーの比率が一般的には10重量%以下、好ましくは5重量%以下、特に好ましくは3重量%以下であることを意味する。

上記したように、アルカリ金属化合物の種類を選択することによって、反応生成物中の環状乳酸オリゴマーと鎖状オリゴマーの組成を調節できることは、本発明の利点の一つである。

本発明の方法によれば、下記一般式(1)：



で表される環状乳酸オリゴマーが製造される。一般式(1)において、mは1～30の整数、好ましくは1～21の整数を示す。

本発明の方法の反応生成物は通常、mが1～30、例えば1～28、1～25、1～21、又は1～19等の整数を示す環状乳酸オリゴマーの混合物である。

本発明は、上記した本発明による環状乳酸オリゴマーの製造方法により製造される環状乳酸オリゴマーにも関する。本発明の好ましい実施態様によれば、実質的に鎖状乳酸オリゴマーを含まない環状乳酸オリゴマー混合物を製造することができる。

本発明の方法により製造される環状乳酸オリゴマー混合物（又は該混合物より精製した単一物質）は、腫瘍細胞増殖抑制剤、抗悪性腫瘍剤、癌転移予防剤、癌患者のQOL改善剤、免疫活性化剤等として有用であり、また血糖低下作用を有するため糖尿病又は糖尿病の合併症の予防及び／又は治療のために用いることが

できる。さらに、本発明の方法により製造される環状乳酸オリゴマー混合物（又は該混合物より精製した単一物質）は、過剰な食欲を抑制し、基礎代謝を増進する作用を有し、肥満の改善及び／又は予防並びに運動療法の効果増強に有用な医薬として使用することができ、また、グリコーゲン蓄積促進剤や体力増進剤としても有用である。また、本発明の方法により製造される環状乳酸オリゴマーは、医薬品のみならず、清涼飲料、ドリンク剤、健康食品、特定保健用食品、機能性食品、機能活性型食品、栄養補助食品、サプリメント、飼料、飼料添加物など一般に呼称される、飲料を含む健康食品または補助食品等としても有用である。

以下の実施例により本発明をさらに具体的に説明する。以下の実施例に示す材料、使用量、割合、処理内容、処理手順等は、本発明の趣旨を逸脱しない限り適宜変更することができることは当業者に自明であり、本発明の範囲は以下の実施例によって限定されるものではない。

実施例

実施例 1

窒素雰囲気下、50 ml ニコラス型フラスコに0.033 g (1.03 mmol) のメタノールを溶かしたTHF溶液(2 ml)を加え、ドライアイス-アセトンバスで-78℃まで冷却し、0.64 ml (1.00 mmol) のn-ブチルリチウムを加え15分間攪拌した。さらに0.576 g (4.00 mmol) の(3R, 6R) - (+) - 3, 6-Dimethyl-1, 4-dioxane-2, 5-dioneを溶かしたTHF溶液(2 ml)を加え攪拌し、室温まで4時間かけて徐々に昇温した。

攪拌終了後、窒素雰囲気を保ちながら飽和塩化アンモニウムを2 ml 加え、さらに水10 mlを加えた。その後クロロホルムと飽和食塩水で抽出、洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加え、一晩乾燥した。これを減圧濃縮し、真空ポンプで溶媒を完全に除去した。その結果、環状オリゴ乳酸と鎖状オリゴ乳酸との混合物からなる生成物0.551 g (回収率90.5%)を、環状オリゴマーと鎖状オリゴ

マーの重量比率 84 : 16 で得た。

実施例 1 で得た生成物の NMR の全体図を図 1 に、図 1 の一部分の拡大図を図 2 及び図 3 に示す。

実施例 2

窒素雰囲気下、50 ml ニ口ナス型フラスコに 0.054 g (1.17 mmol) のエタノールを溶かした THF 溶液 (2 ml) を加え、ドライアイス-アセトンバスで -78°C まで冷却し、0.64 ml (1.00 mmol) の *n*-ブチルリチウムを加え 15 分間攪拌した。さらに 0.576 g (4.00 mmol) の (3R, 6R) - (+) - 3, 6-Dimethyl-1, 4-dioxane-2, 5-dione を溶かした THF 溶液 (2 ml) を加え 30 分間攪拌した。

攪拌終了後、窒素雰囲気を保ちながら飽和塩化アンモニウムを 2 ml 加え、さらに水 10 ml を加えてドライアイス-アセトンバスをはずし室温に戻した。その後エーテル 20 ml で 8 回抽出し、エーテル層を飽和食塩水 30 ml で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加え、1 時間攪拌乾燥した。これを減圧濃縮し、真空ポンプで溶媒を完全に除去した。その結果、環状オリゴ乳酸と鎖状オリゴ乳酸との混合物からなる生成物 0.535 g (回収率 84.9%) を、環状オリゴマーと鎖状オリゴマーの重量比率 82 : 18 で得た。

実施例 2 で得た生成物の NMR の全体図を図 4 に、図 4 の一部分の拡大図を図 5 及び図 6 に示す。

実施例 3

窒素雰囲気下、50 ml ニ口ナス型フラスコに 0.062 g (1.03 mmol) の 2-プロパノールを溶かした THF 溶液 (2 ml) を加え、ドライアイス-アセトンバスで -78°C まで冷却し、0.64 ml (1.00 mmol) の *n*-ブチルリチウムを加え 15 分間攪拌した。さらに 0.576 g (4.00 mm

o 1) の (3 R, 6 R) - (+) - 3, 6-Dimethyl-1, 4-dioxane-2, 5-dione を溶かした THF 溶液 (2 ml) を加え攪拌し、室温まで 4 時間かけて徐々に昇温した。

攪拌終了後、窒素雰囲気を保ちながら飽和塩化アンモニウムを 2 ml 加え、さらに水 10 ml を加えた。その後クロロホルムと飽和食塩水で抽出、洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加え、一晩乾燥した。これを減圧濃縮し、真空ポンプで溶媒を完全に除去した。その結果、環状オリゴ乳酸と鎖状オリゴ乳酸との混合物からなる生成物 0.589 g (回収率 92.3%) を、環状オリゴマーと鎖状オリゴマーの重量比率 80 : 20 で得た。

実施例 3 で得た生成物の NMR の全体図を図 7 に、図 7 の一部分の拡大図を図 8 及び図 9 に示す。

実施例 4

窒素雰囲気下、25 ml 二口ナス型フラスコに 0.074 g (1.00 mmol) の tert-ブタノールを溶かした THF 溶液 (2 ml) を加え、ドライアイス-アセトンバスで -78℃ まで冷却し、0.64 ml (1.00 mmol) の n-ブチルリチウムを加え 15 分間攪拌した。さらに 0.434 g (3.01 mmol) の (3 R, 6 R) - (+) - 3, 6-Dimethyl-1, 4-dioxane-2, 5-dione を溶かした THF 溶液 (2 ml) を加え攪拌し、室温まで 2.5 時間かけて徐々に昇温した。

攪拌終了後、窒素雰囲気を保ちながら飽和塩化アンモニウムを 2 ml 加え、さらに水 10 ml を加えた。その後、クロロホルムと飽和食塩水で抽出、洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加え、一晩乾燥した。これを減圧濃縮し、真空ポンプで溶媒を完全に除去した。その結果、全ての不斉炭素が R 配置を有する環状オリゴ乳酸 0.537 g (回収率 82.5%) を得た。

実施例 4 で得た生成物の MS スペクトルを図 10 に示す。また、実施例 4 で得た生成物の NMR の全体図を図 11 に、図 11 の一部分の拡大図を図 12 及び図

13に示す。

実施例5

窒素雰囲気下、50 ml二口ナス型フラスコに0.117 g (1.06 mmol) のチオフェノールを溶かしたTHF溶液(2 ml)を加え、ドライアイス-アセトンバスで-78℃まで冷却し、0.64 ml (1.00 mmol) のn-ブチルリチウムを加え15分間攪拌した。さらに0.576 g (4.00 mmol) の(3R, 6R) - (+) - 3, 6-Dimethyl-1, 4-dioxane-2, 5-dioneを溶かしたTHF溶液(2 ml)を加え攪拌し、4時間かけて室温まで徐々に昇温した。

攪拌終了後、窒素雰囲気を保ちながら飽和塩化アンモニウムを2 ml加え、さらに水10 mlを加えた。その後クロロホルムと飽和食塩水で抽出、洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加え、一晩乾燥した。これを減圧濃縮し、真空ポンプで溶媒を完全に除去した。その結果、生成物0.612 g (回収率88.3%)を得た。このものは、NMRの解析により、環状オリゴ乳酸と鎖状オリゴ乳酸を96:4の重量比率で含有するものであった。

生成物のうち0.238 gをシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒;ヘキサン:エーテル=1:2)を用いて単離精製を行い5つの留分(fraction No. 10-1~10-5)を得た。

実施例5で得た生成物のNMRの全体図を図14に、図14の一部分の拡大図を図15及び図16に示す。

実施例6

窒素雰囲気下、室温で50 ml二口ナスフラスコにS-乳酸アミド0.089 g (1 mmol) のTHF溶液3 ml溶液を加え、-78℃でn-ブチルリチウム0.64 ml (1.00 mmol) を作用させ15分間かき混ぜた後、L-(-)-ラクチド0.576 g (4 mmol) のTHF 2 ml溶液を加え30分間反応

させ、 -78°C から 0°C まで昇温して1.5時間反応させた。次いで、飽和塩化アンモニウム水溶液を5ml加え室温に戻した後、クロロホルム抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧濃縮し(NMR δ 0.140)、残渣を得た。

実施例6で得た生成物のNMRの全体図を図17に、図17の一部分の拡大図を図18及び図19に示す。

実施例7

窒素雰囲気下、25ml二口ナス型フラスコに0.090g (1.00mmol)のトリメチルシラノールを溶かしたTHF溶液(2ml)を加え、 0°C まで冷却し、0.64ml (1.00mmol)のn-ブチルリチウムを加え15分間攪拌した。さらに0.434g (3.01mmol)の(3R, 6R)-(+)-3,6-Dimethyl-1,4-dioxane-2,5-dioneを溶かしたTHF溶液(2ml)を加え攪拌し、室温まで2.5時間かけて徐々に昇温した。

攪拌終了後、窒素雰囲気を保ちながら飽和塩化アンモニウムを2ml加え、さらに水10mlを加えた。その後、クロロホルムと飽和食塩水で抽出、洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加え、一晩乾燥した。これを減圧濃縮し、真空ポンプで溶媒を完全に除去した。その結果、全ての不斉炭素がR配置を有する環状オリゴ乳酸0.537g (回収率82.5%)を得た。

実施例7で得た生成物のNMRの全体図を図20に、図20の一部分の拡大図を図21及び図22に示す。

実施例8

窒素雰囲気下、25ml二口ナス型フラスコに0.276g (1.00mmol)のトリフェニルシラノールを溶かしたTHF溶液(2ml)を加え、 0°C まで冷却し、0.64ml (1.00mmol)のn-ブチルリチウムを加え15

分間攪拌した。さらに0.434 g (3.01 mmol) の (3R, 6R) - (+) - 3, 6-Dimethyl-1, 4-dioxane-2, 5-dione を溶かした THF 溶液 (2 ml) を加え攪拌し、室温まで2.5時間かけて徐々に昇温した。

攪拌終了後、窒素雰囲気を保ちながら飽和塩化アンモニウムを2 ml 加え、さらに水10 ml を加えた。その後、クロロホルムと飽和食塩水で抽出、洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加え、一晩乾燥した。これを減圧濃縮し、真空ポンプで溶媒を完全に除去した。その結果、全ての不斉炭素がR配置を有する環状オリゴ乳酸0.537 g (回収率82.5%) を得た。

実施例8で得た生成物のNMRの全体図を図23に、図23の一部分の拡大図を図24及び図25に示す。

実施例9

窒素雰囲気下、25 ml 二口ナス型フラスコに0.132 g (1.00 mmol) の t-ブチルジメチルシラノールを溶かした THF 溶液 (2 ml) を加え、0℃まで冷却し、0.64 ml (1.00 mmol) の n-ブチルリチウムを加え15分間攪拌した。さらに0.434 g (3.01 mmol) の (3R, 6R) - (+) - 3, 6-Dimethyl-1, 4-dioxane-2, 5-dione を溶かした THF 溶液 (2 ml) を加え攪拌し、室温まで2.5時間かけて徐々に昇温した。

攪拌終了後、窒素雰囲気を保ちながら飽和塩化アンモニウムを2 ml 加え、さらに水10 ml を加えた。その後、クロロホルムと飽和食塩水で抽出、洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加え、一晩乾燥した。これを減圧濃縮し、真空ポンプで溶媒を完全に除去した。その結果、全ての不斉炭素がR配置を有する環状オリゴ乳酸0.537 g (回収率82.5%) を得た。

実施例9で得た生成物のNMRの全体図を図26に、図26の一部分の拡大図を図27に示す。

実施例 10

窒素雰囲気下、室温で 50 ml ニ口ナスフラスコに S-乳酸エチル 0.118 g (1 mmol) の THF 溶液 3 ml 溶液を加え、 -78°C で n-ブチルリチウム 0.64 ml (1.00 mmol) を作用させ 15 分間かき混ぜた後、L-(-)-ラクチド 0.576 g (4 mmol) の THF 2 ml 溶液を加え 30 分間反応させ、 -78°C から 0°C まで昇温して 1.5 時間反応させた。次いで、飽和塩化アンモニウム水溶液を 5 ml 加え室温に戻した後、クロロホルム抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧濃縮し (NMR δ 0.140)、残渣を得た。

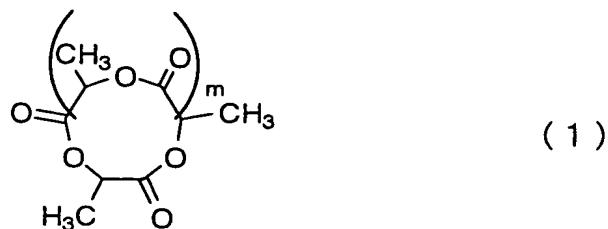
実施例 10 で得た生成物の MS スペクトルを図 28 に示す。また、実施例 10 で得た生成物の NMR の全体図を図 29 に、図 29 の一部分の拡大図を図 30 及び図 31 に示す。

産業上の利用の可能性

本発明の環状乳酸オリゴマーの製造方法によれば、環状乳酸オリゴマーを収率良く製造することができ、その産業的意義は多大である。また、本発明の製造方法により製造される環状乳酸オリゴマーは、腫瘍細胞増殖抑制剤、抗悪性腫瘍剤、癌転移予防剤、癌患者の QOL 改善剤、免疫活性化剤、糖尿病治療剤、抗肥満剤、グリコーゲン蓄積促進剤又は体力増進剤としても有用であり、また医薬品としてもみならず、清涼飲料、ドリンク剤、健康食品、特定保健用食品、機能性食品、機能活性型食品、栄養補助食品、サプリメント、飼料、並びに飼料添加物などを含む各種の健康食品及び補助食品等としても有用である。

請求の範囲

1. 下記一般式 (1):



(式中、 m は1～30の整数を示す)

で表される環状乳酸オリゴマーを製造する方法において、ラクチドを下記一般式 (2):



(式中、 R は脂肪族基、芳香族基、 $-Si(R^{10})(R^{11})(R^{12})$ 、 $-CH(R^{20})CONR^{21}R^{22}$ 、又は $-CH(R^{30})COOR^{31}$ を示し、ここで R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} は各々独立に脂肪族基又は芳香族基を示し、 R^{20} は脂肪族基を示し、 R^{21} 及び R^{22} は各々独立に水素原子、脂肪族基又は芳香族基を示し、 R^{30} は脂肪族基を示し、 R^{31} は水素原子、脂肪族基又は芳香族基を示す。

Y は $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NR^{40}-$ を示し、ここで R^{40} は水素原子、脂肪族基又は芳香族基を示す。

Me はアルカリ金属を示す。)

で表されるアルカリ金属化合物の存在下で重合させることを特徴とする環状乳酸オリゴマーの製造方法。

2. 該アルカリ金属化合物が、一般式 (2) において、 R が炭素数1から12のアルキル基、炭素数6から30のアリール基、 $-Si(R^{10})(R^{11})(R^{12})$ 、 $-CH(R^{20})CONR^{21}R^{22}$ 、又は $-CH(R^{30})COOR^{31}$ を示し、ここで R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} は各々独立に脂肪族基又は芳香族基を示し、 R^{20} は脂肪族基を示し、 R^{21} 及び R^{22} は各々独立に水素原子、脂肪族基又は芳香族基を示し、

R^{30} は脂肪族基を示し、 R^{31} は水素原子、脂肪族基又は芳香族基を示す化合物である、請求項1に記載の環状乳酸オリゴマーの製造方法。

3. 該アルカリ金属化合物が、一般式(2)においてYが $-O-$ 又は $-S-$ である化合物である、請求項1又は2に記載の環状乳酸オリゴマーの製造方法。

4. 該アルカリ金属化合物が、一般式(2)においてMeがリチウムである化合物である、請求項1から3の何れかに記載の環状乳酸オリゴマーの製造方法。

5. 一般式(1)においてmが1~21の整数である、請求項1から4の何れかに記載の環状乳酸オリゴマーの製造方法。

6. 該アルカリ金属化合物が、一般式(2)においてRが炭素数4以上の脂肪族基である化合物；一般式(2)においてRが芳香族基であり、Yが $-S-$ である化合物；あるいは一般式(2)においてRが $-CH(R^{20})CONR^{21}R^{22}$ であり、ここで R^{20} は脂肪族基を示し、 R^{21} 及び R^{22} は各々独立に水素原子、脂肪族基又は芳香族基を示す化合物の何れかである、請求項1から5の何れかに記載の環状乳酸オリゴマーの製造方法。

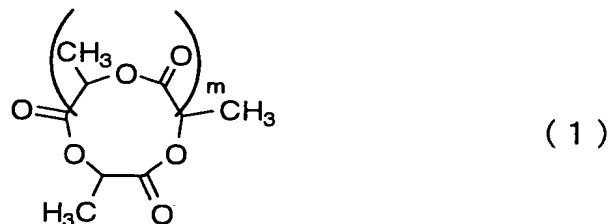
7. 実質的に鎖状乳酸オリゴマーを含むことなく、環状乳酸オリゴマーが選択的に製造される、請求項6に記載の環状乳酸オリゴマーの製造方法。

8. 請求項1から7の何れかに記載の環状乳酸オリゴマーの製造方法により製造される環状乳酸オリゴマー。

9. 実質的に鎖状乳酸オリゴマーを含まない、請求項8に記載の環状乳酸オリゴマー。

要約書

本発明の目的は、本発明の目的は、環状乳酸オリゴマーを効率よく製造するための新規な方法を提供すること、並びに該方法で製造される環状乳酸オリゴマーを提供することである。本発明によれば、下記一般式(1)：



(式中、mは1～30の整数を示す)

で表される環状乳酸オリゴマーを製造する方法において、ラクチドを下記一般式(2)：

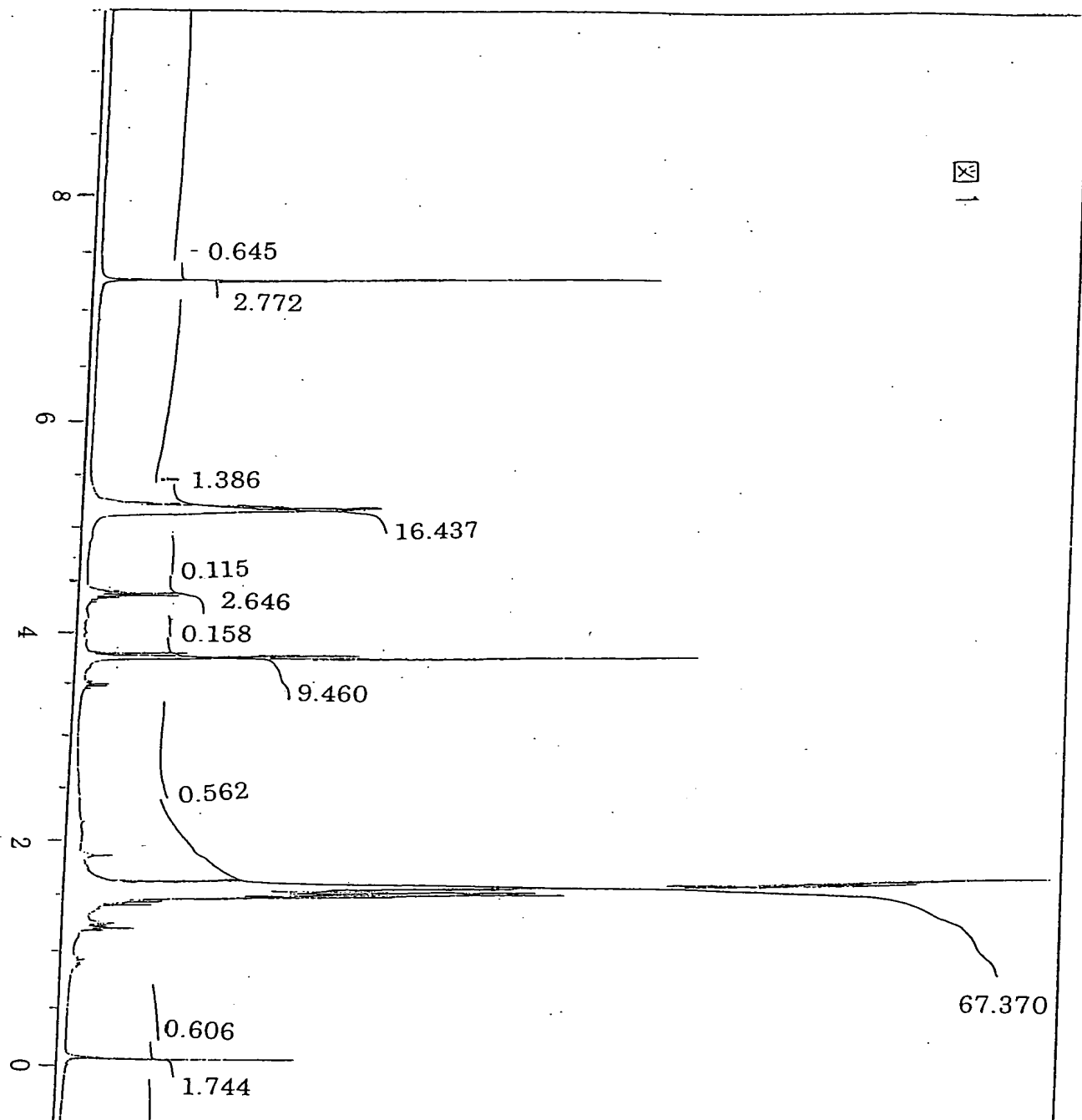


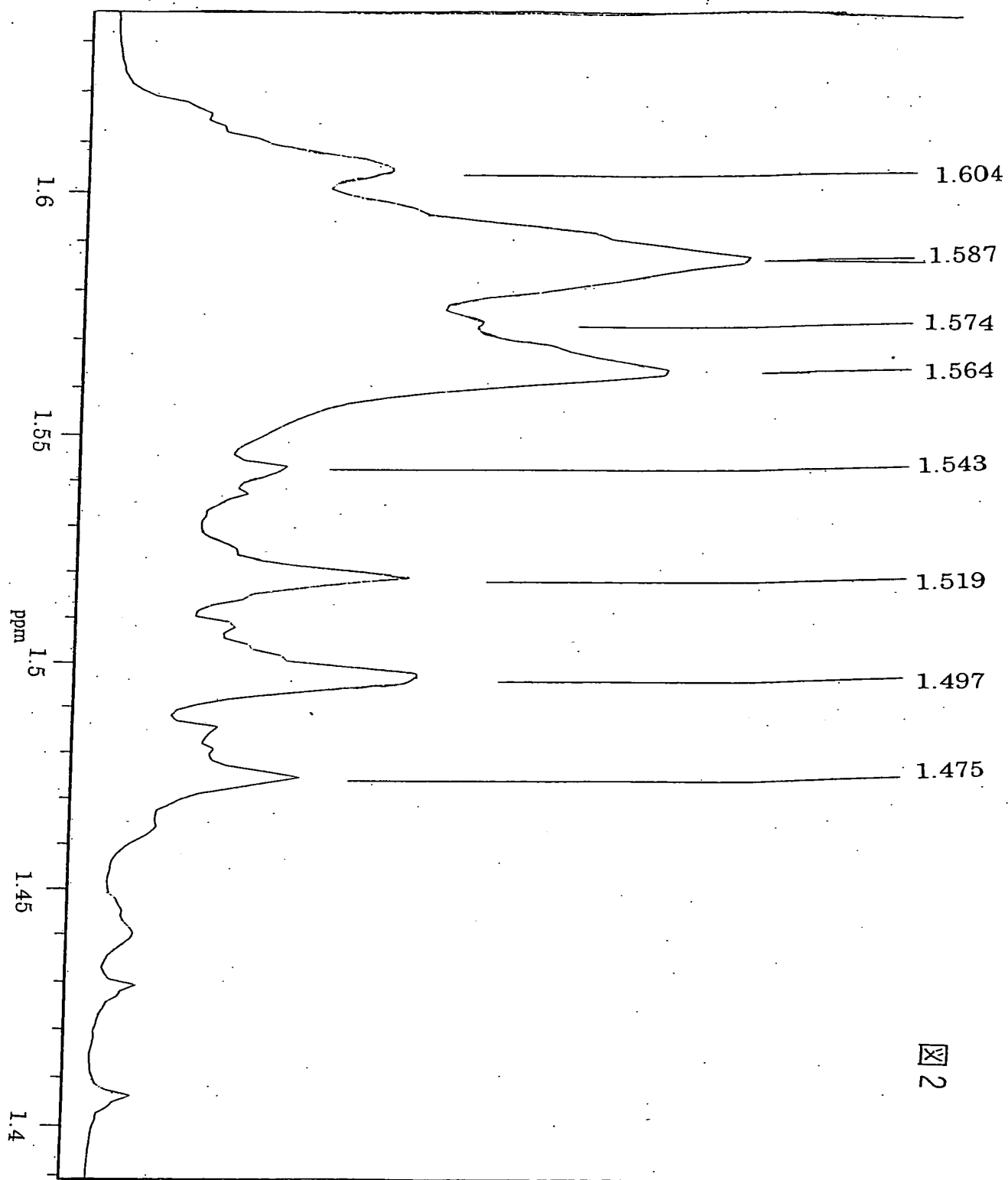
(式中、Rは脂肪族基、芳香族基、 $-Si(R^{10})(R^{11})(R^{12})$ 、 $-CH(R^{20})CONR^{21}R^{22}$ 、又は $-CH(R^{30})COOR^{31}$ を示し、ここで R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} は各々独立に脂肪族基又は芳香族基を示し、 R^{20} は脂肪族基を示し、 R^{21} 及び R^{22} は各々独立に水素原子、脂肪族基又は芳香族基を示し、 R^{30} は脂肪族基を示し、 R^{31} は水素原子、脂肪族基又は芳香族基を示す。

Yは $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NR^{40}-$ を示し、ここで R^{40} は水素原子、脂肪族基又は芳香族基を示す。

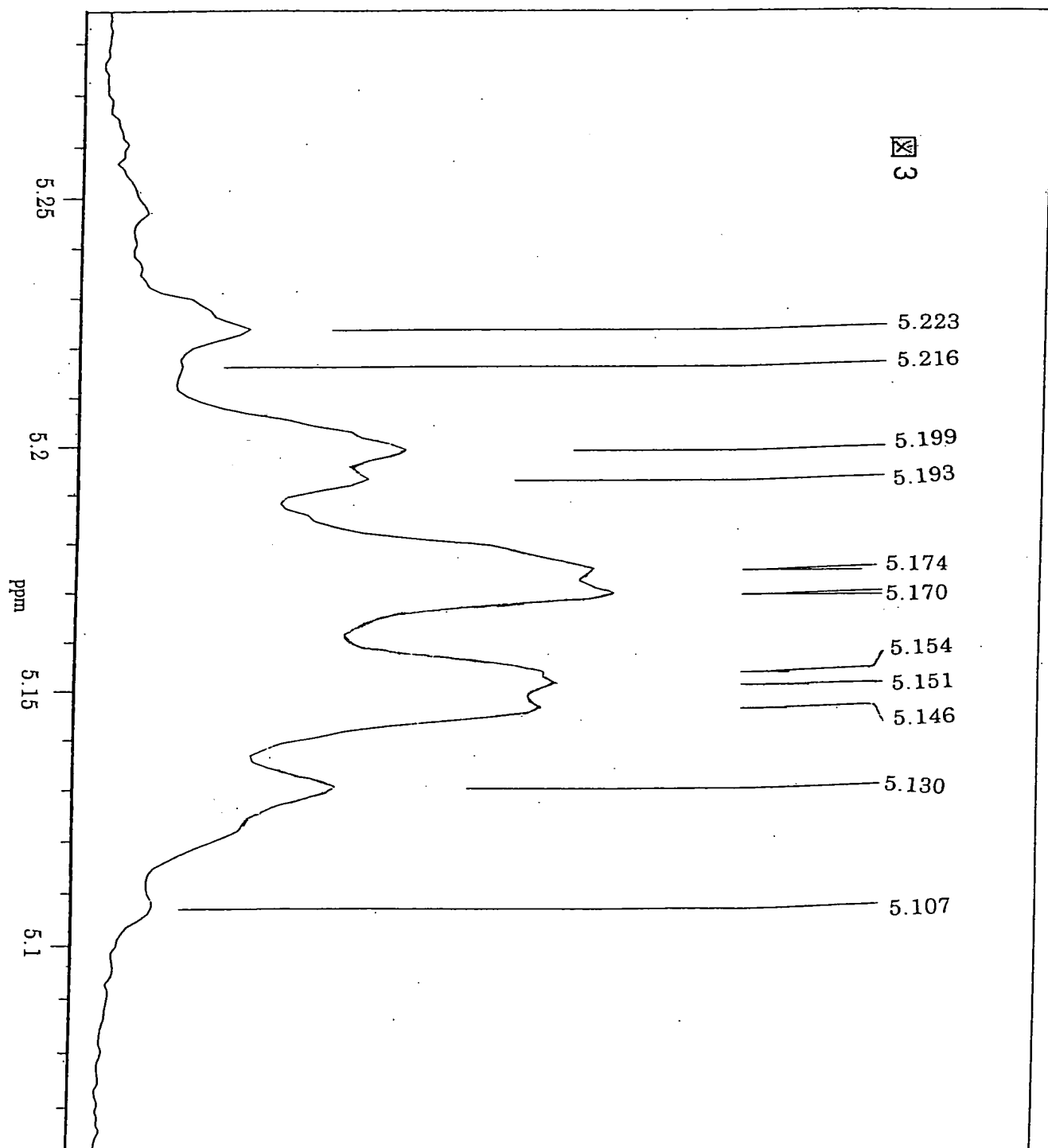
Meはアルカリ金属を示す。)

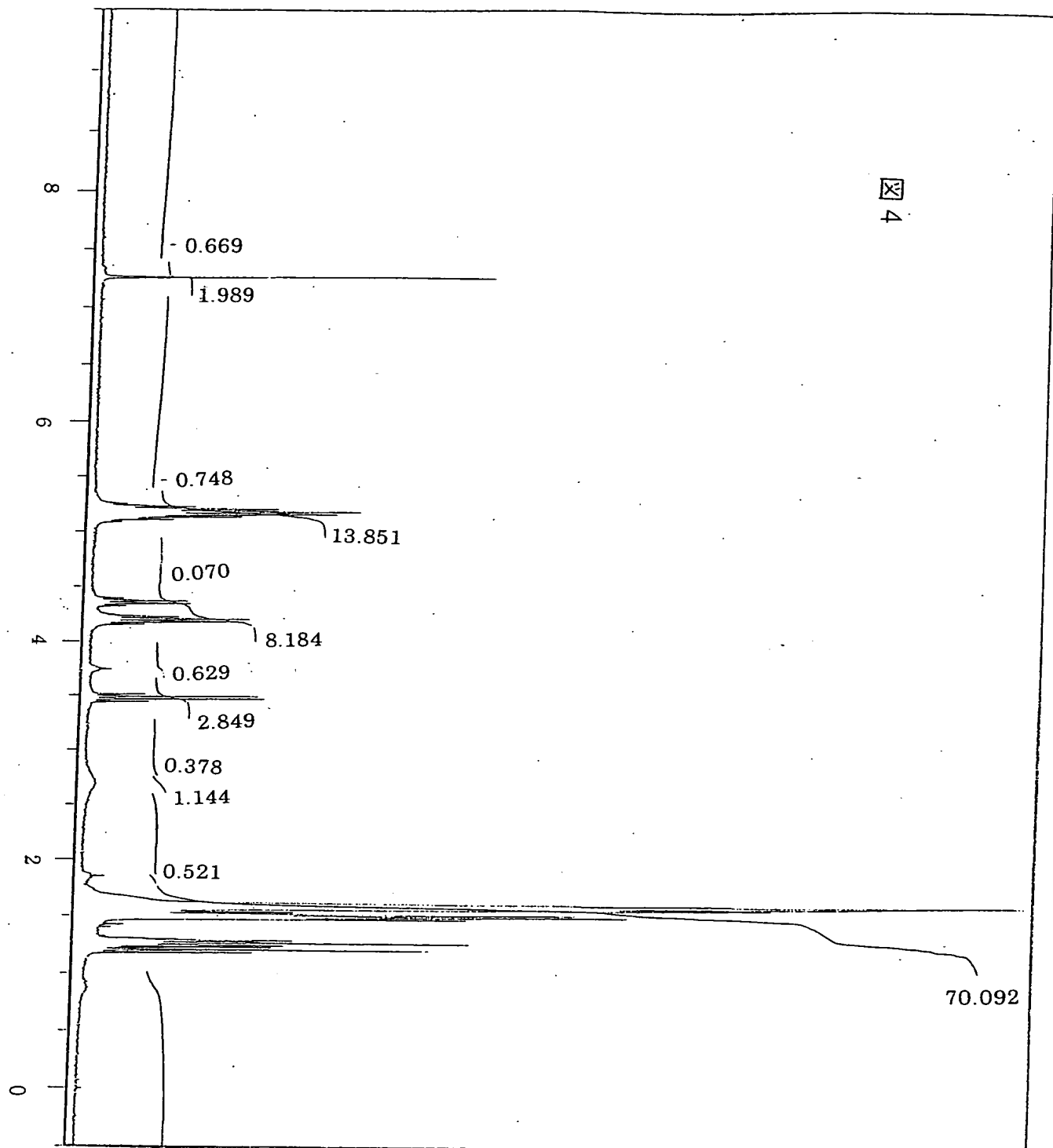
で表されるアルカリ金属化合物の存在下で重合させることを特徴とする環状乳酸オリゴマーの製造方法、並びに該製造方法により製造される環状乳酸オリゴマーが提供される。

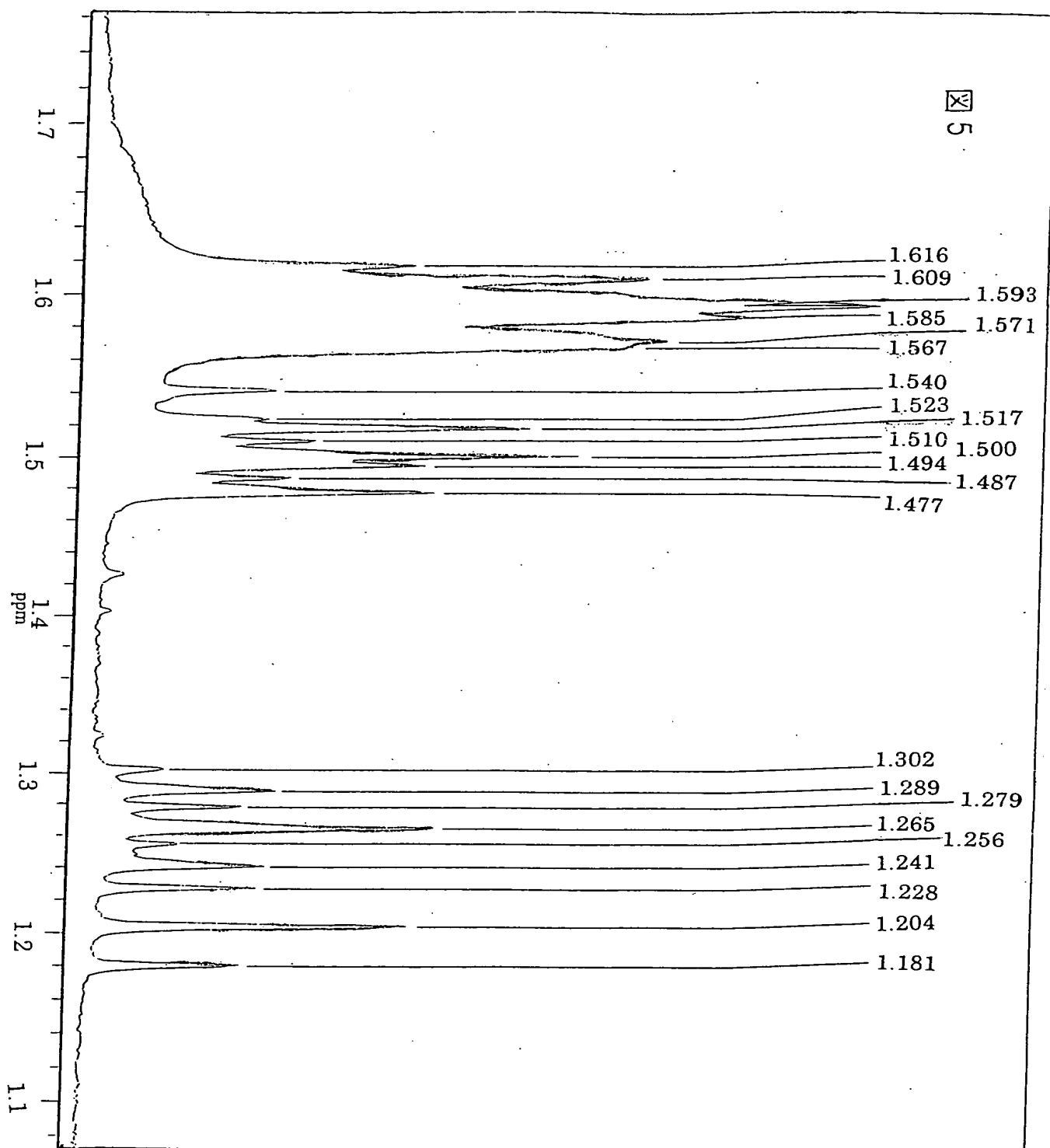


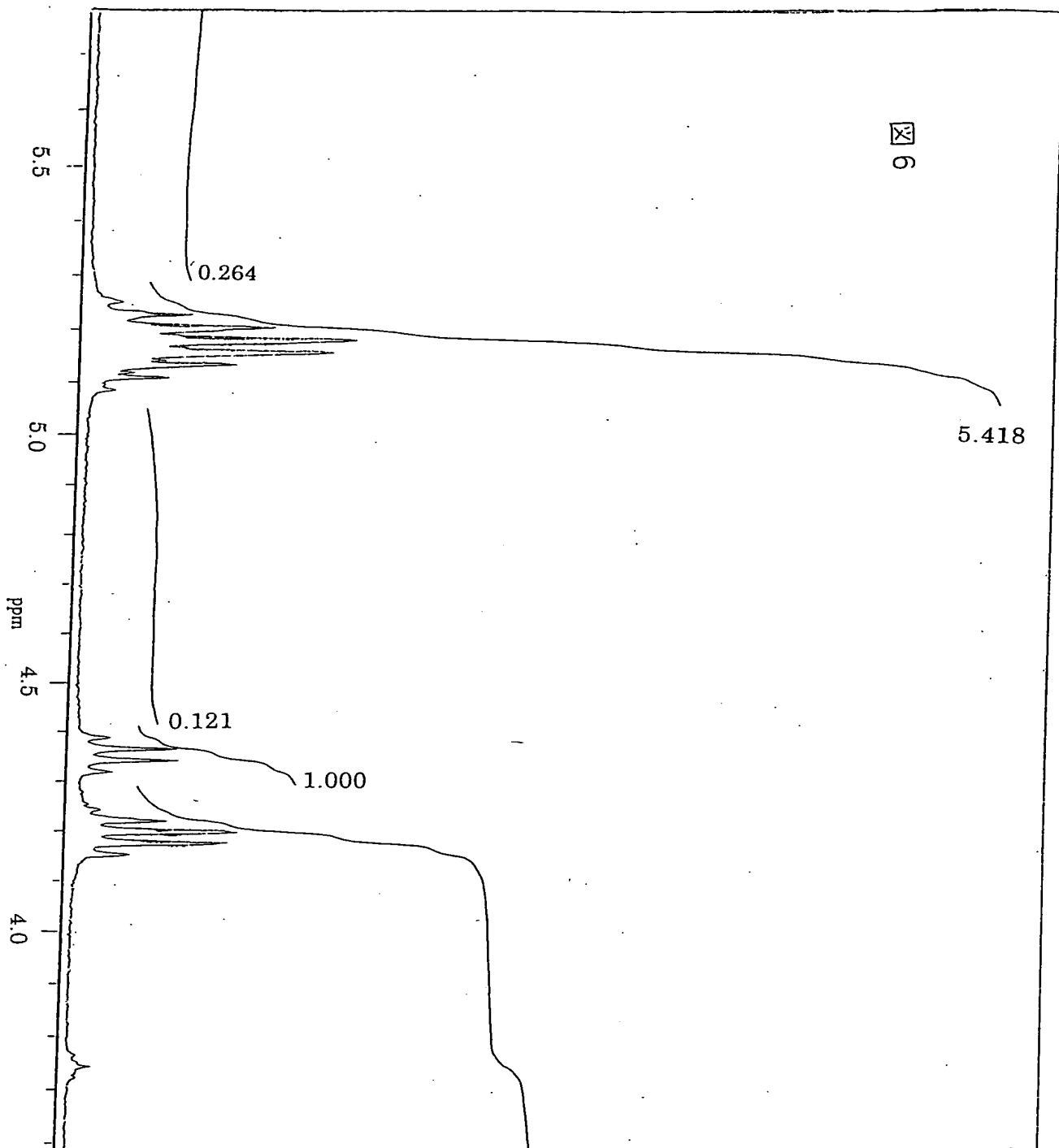


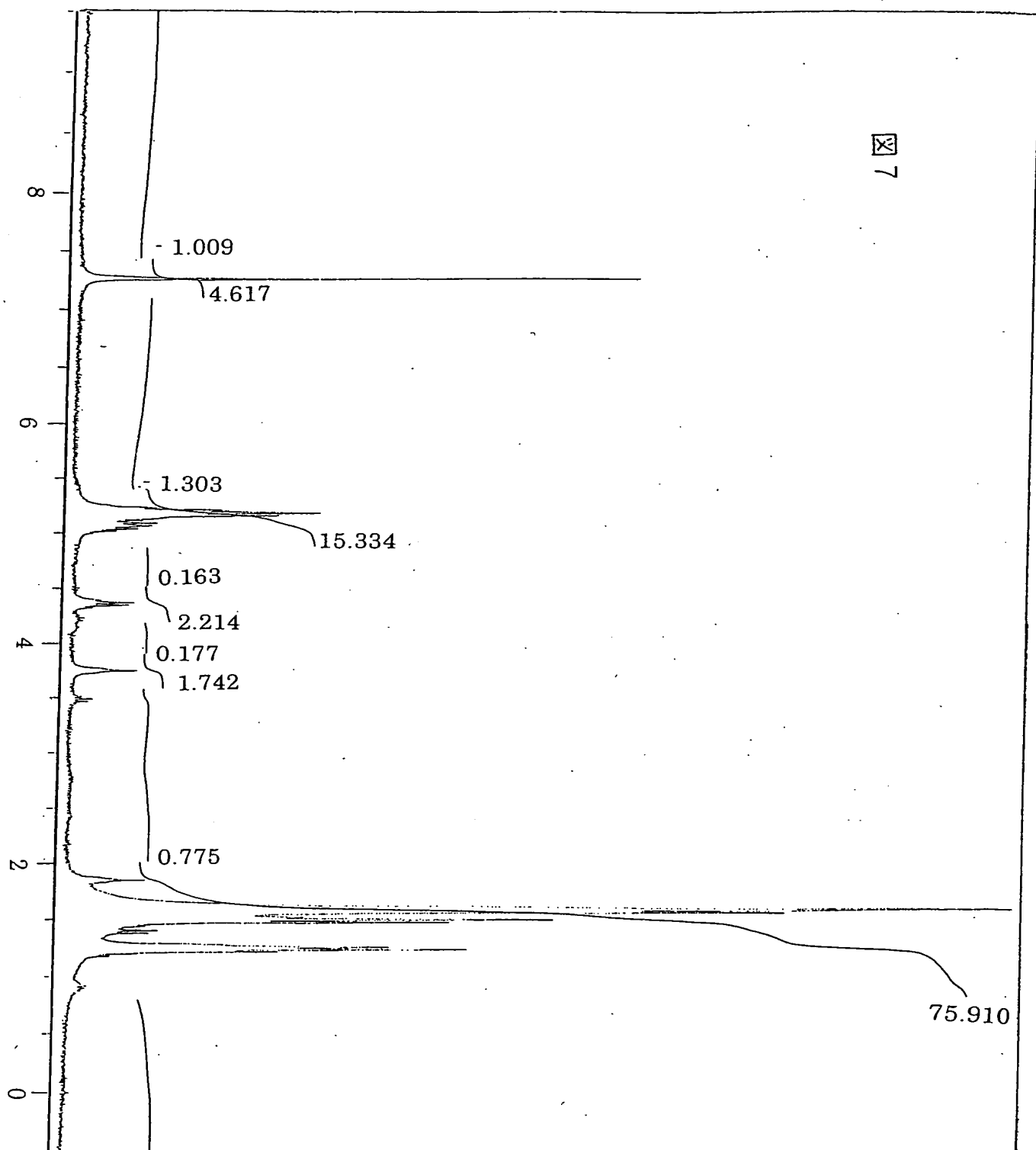
2

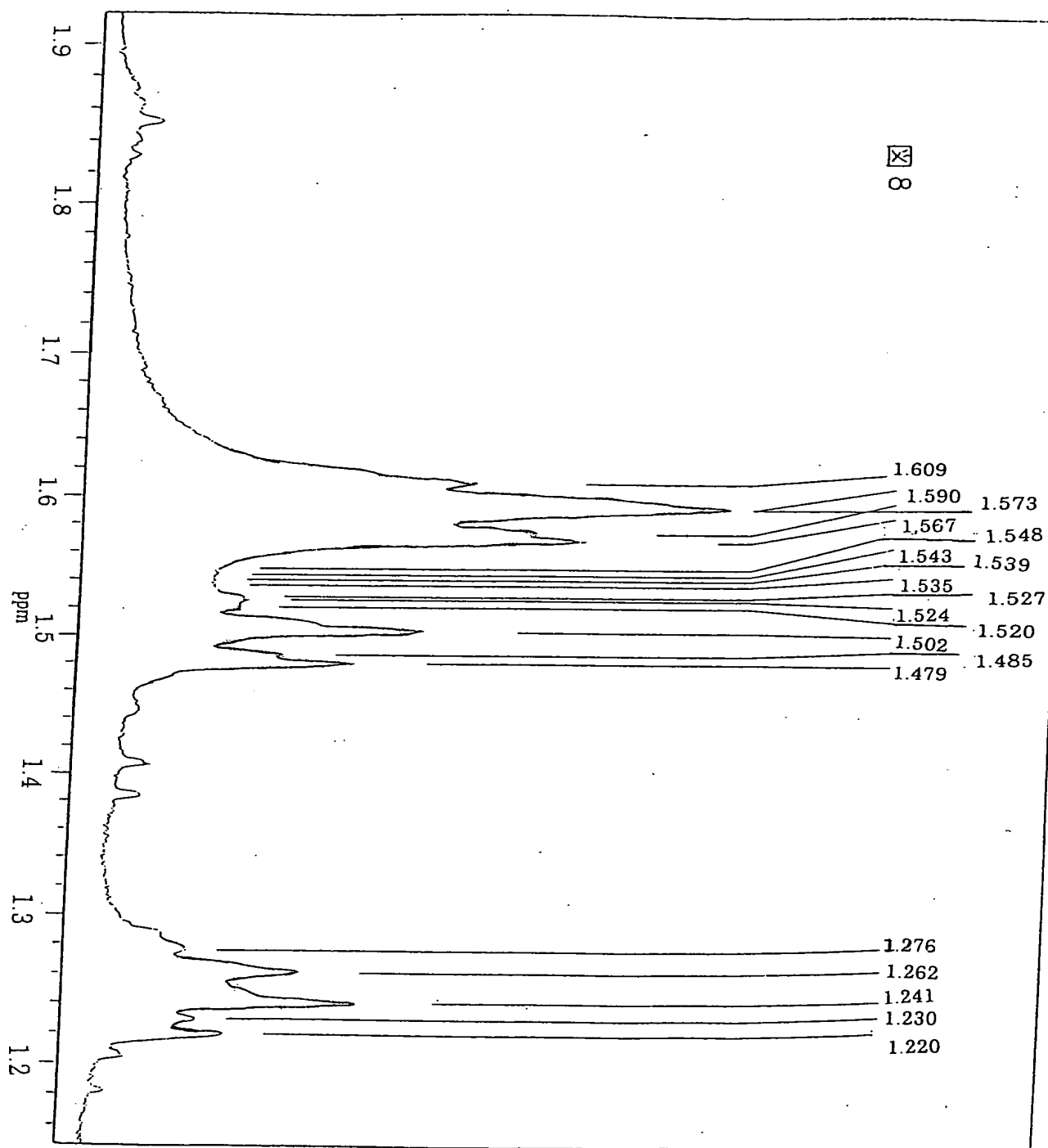


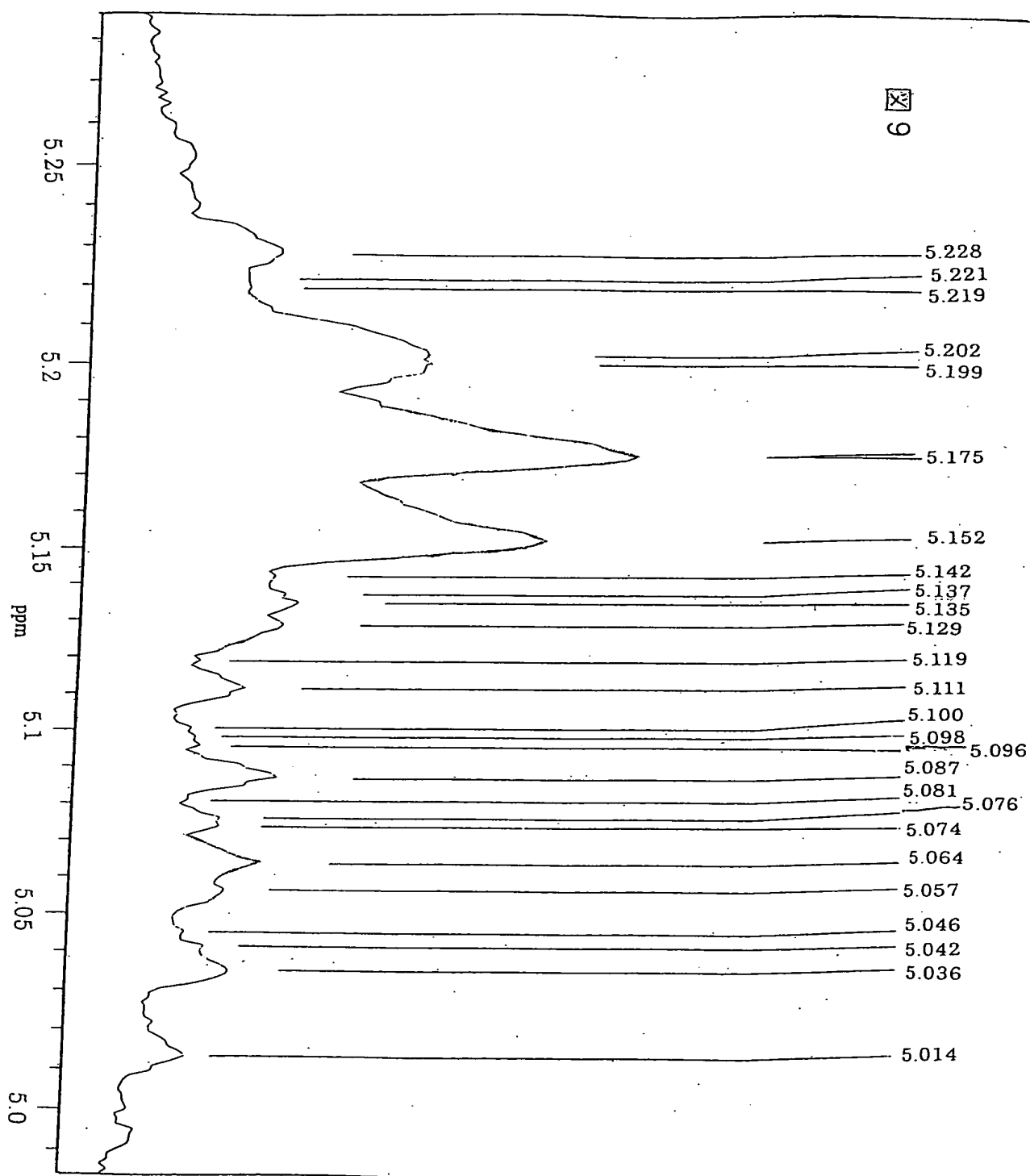


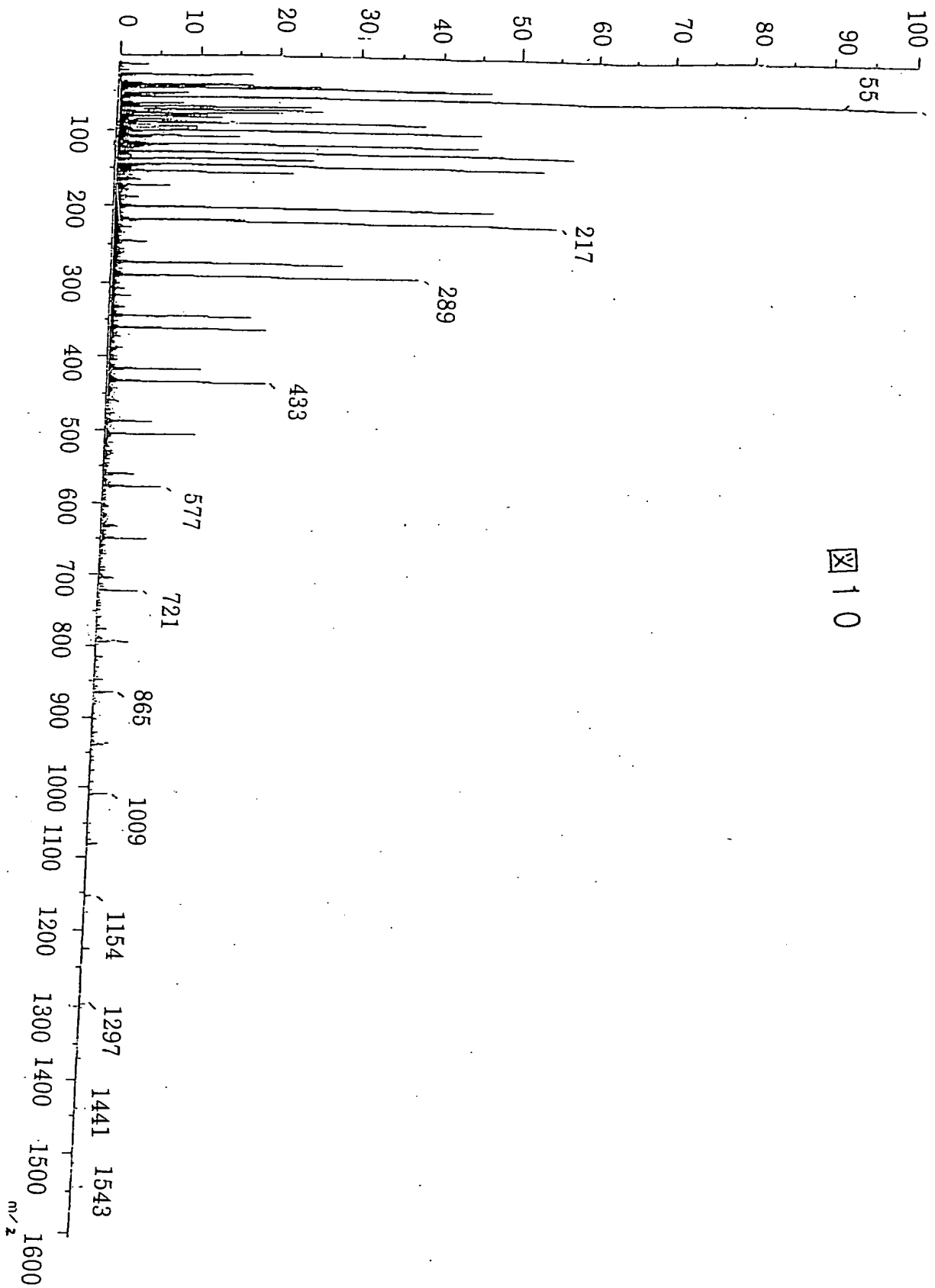




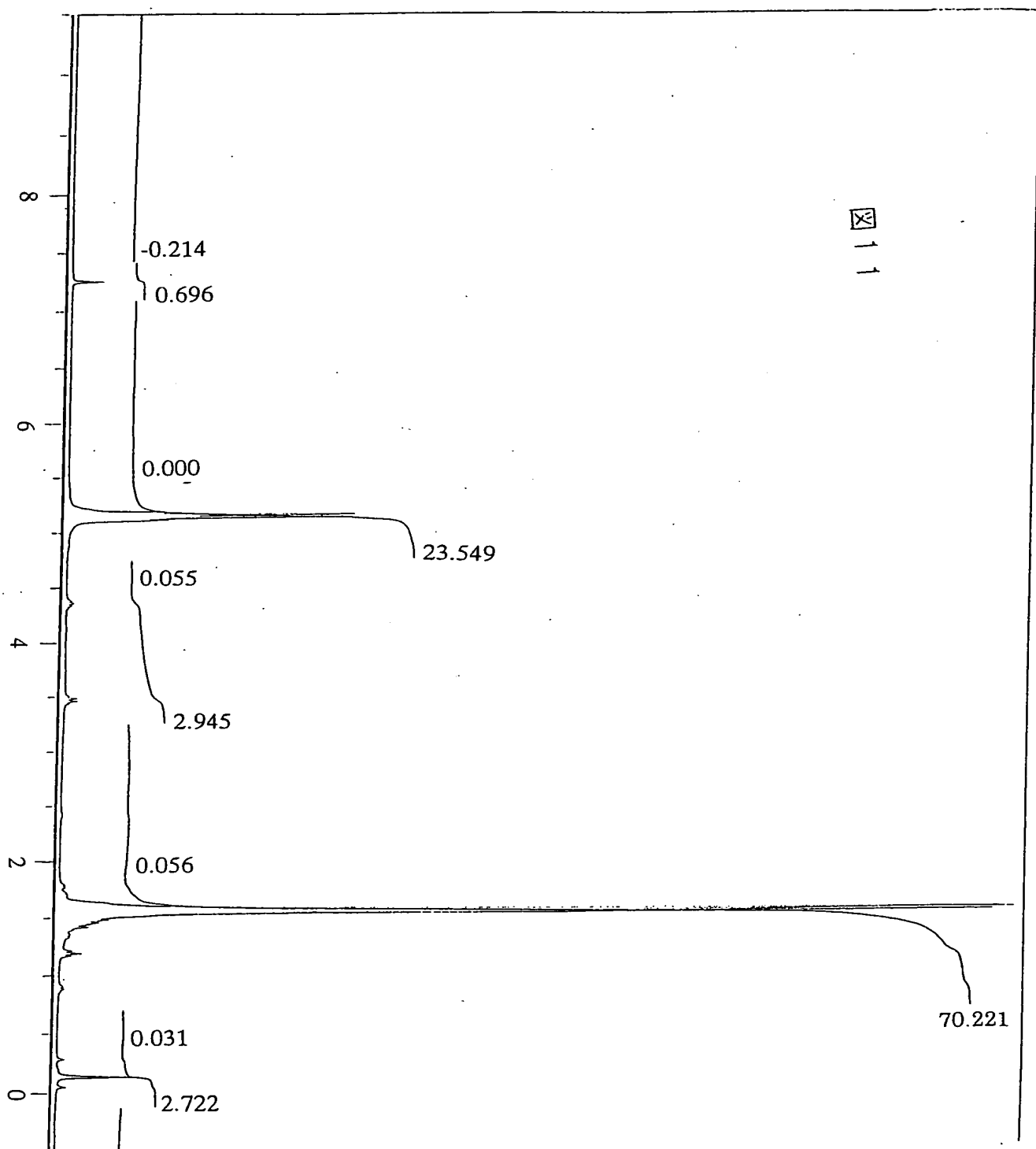


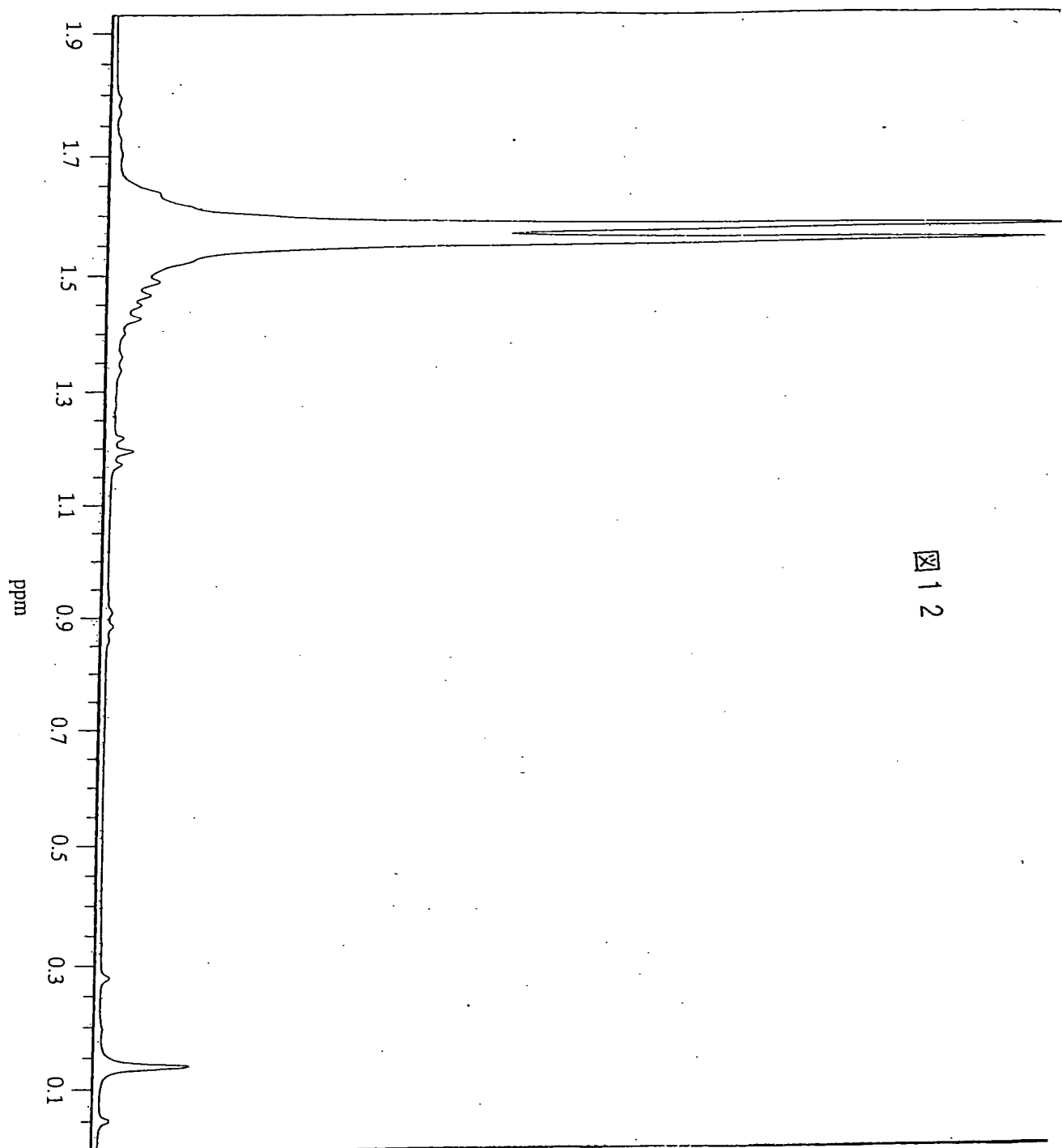




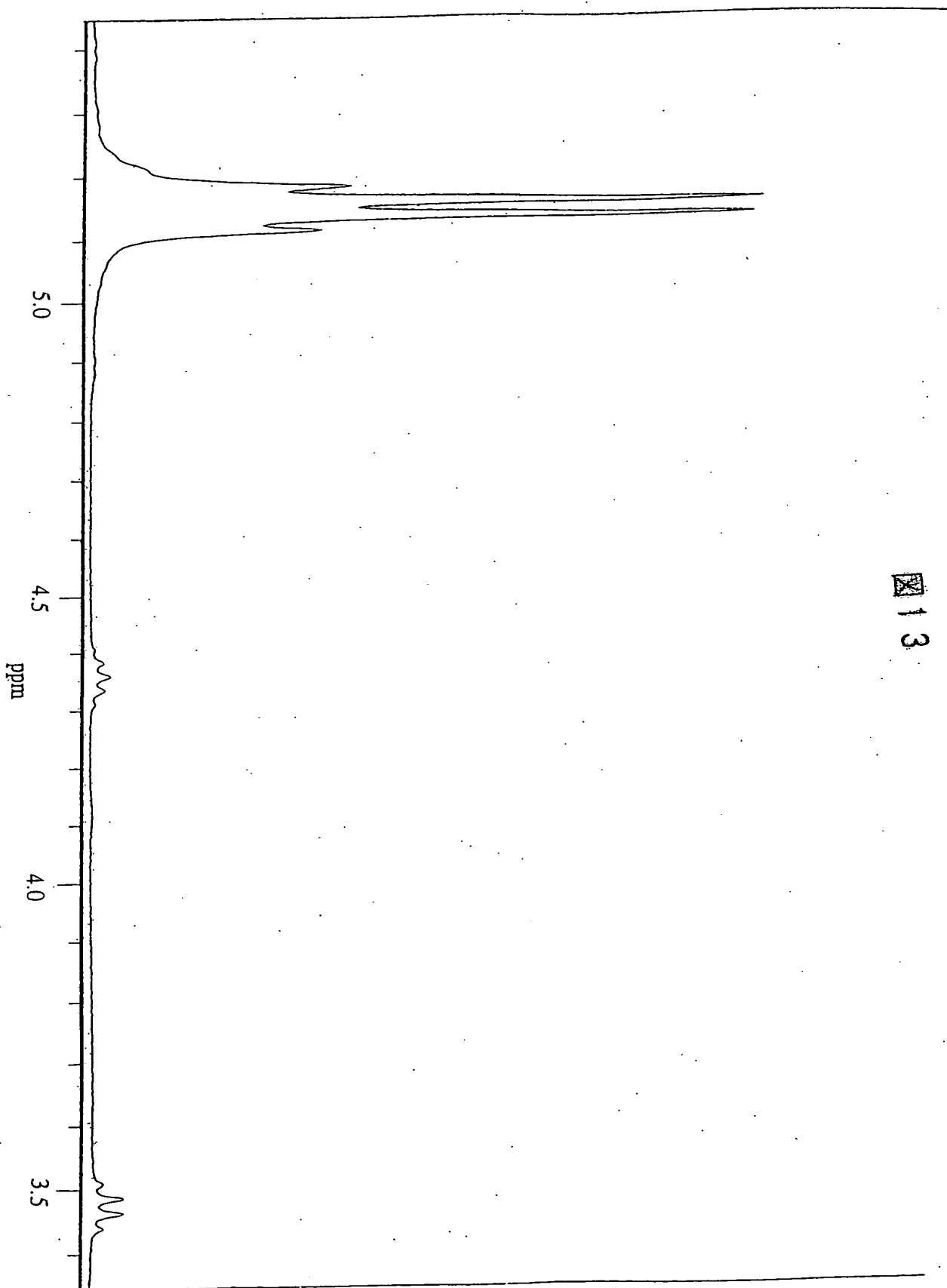


10

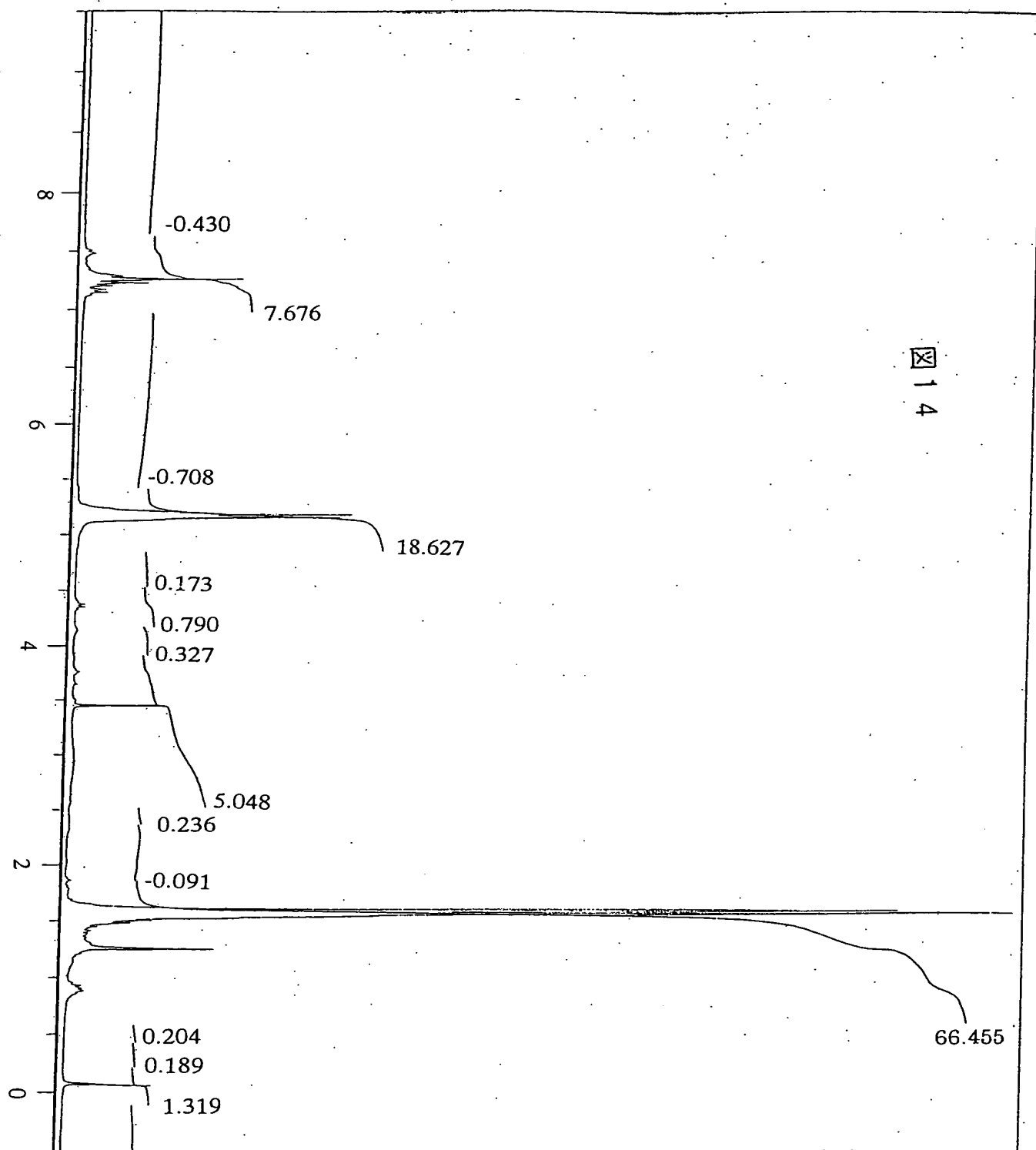


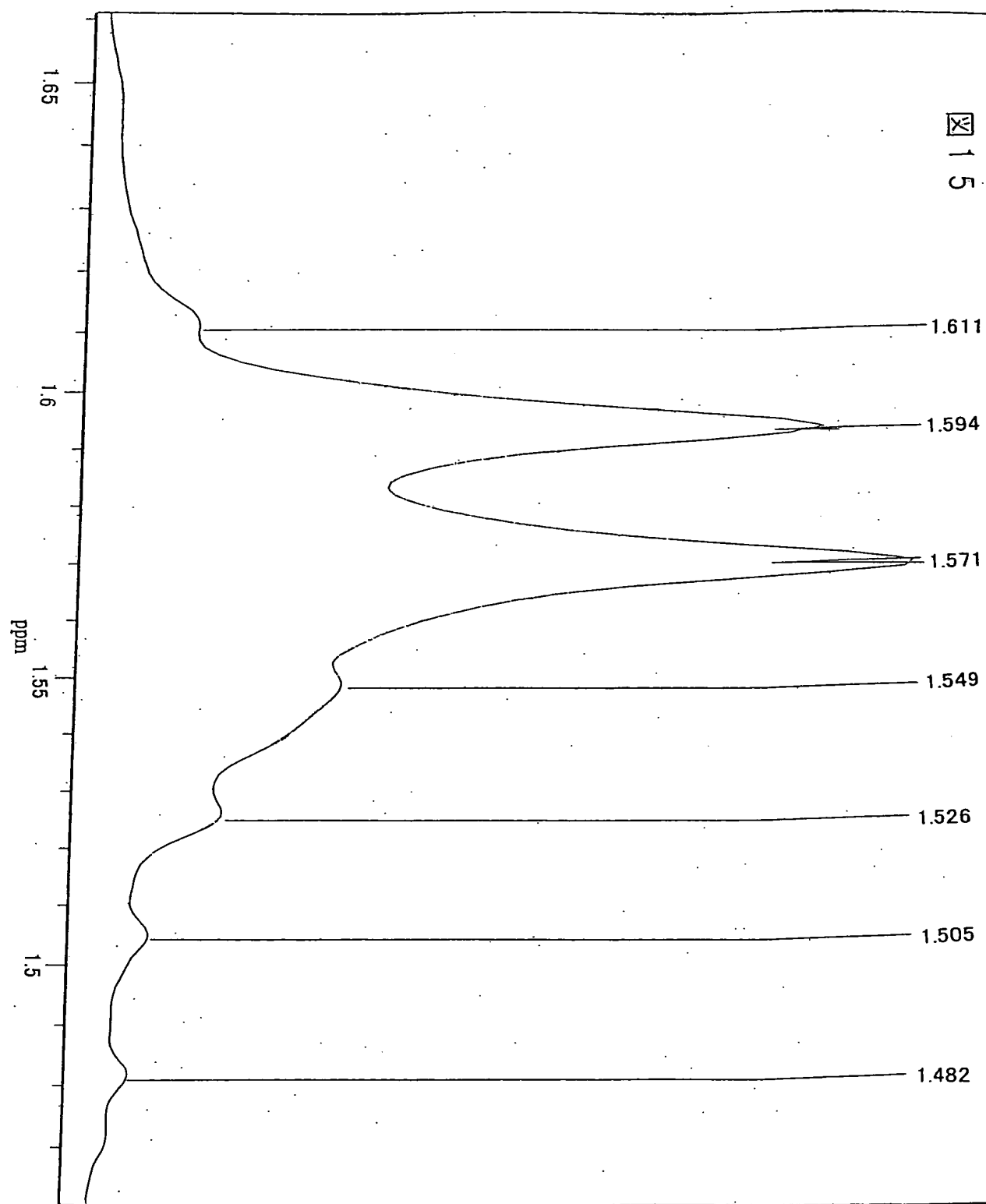


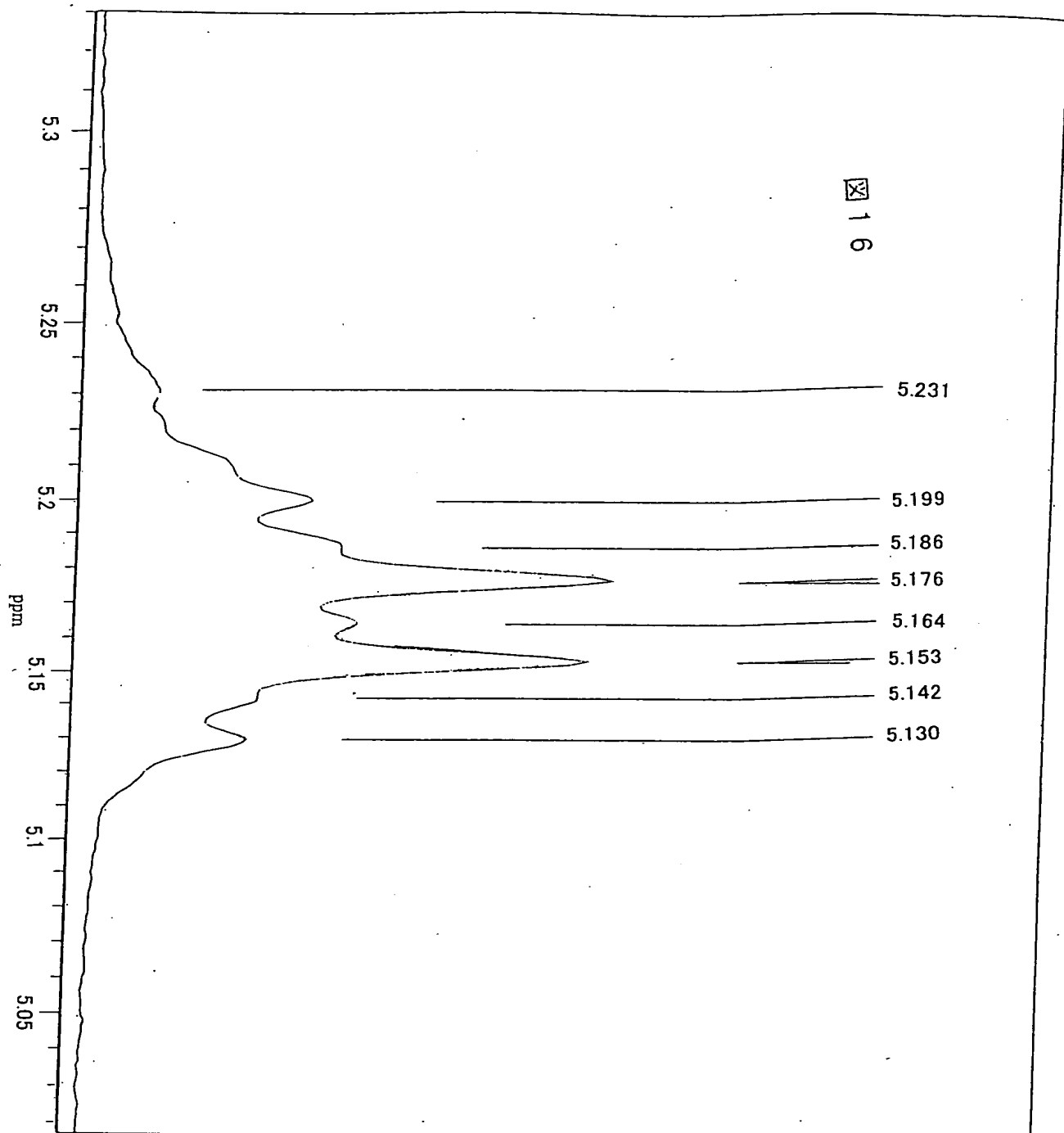
12

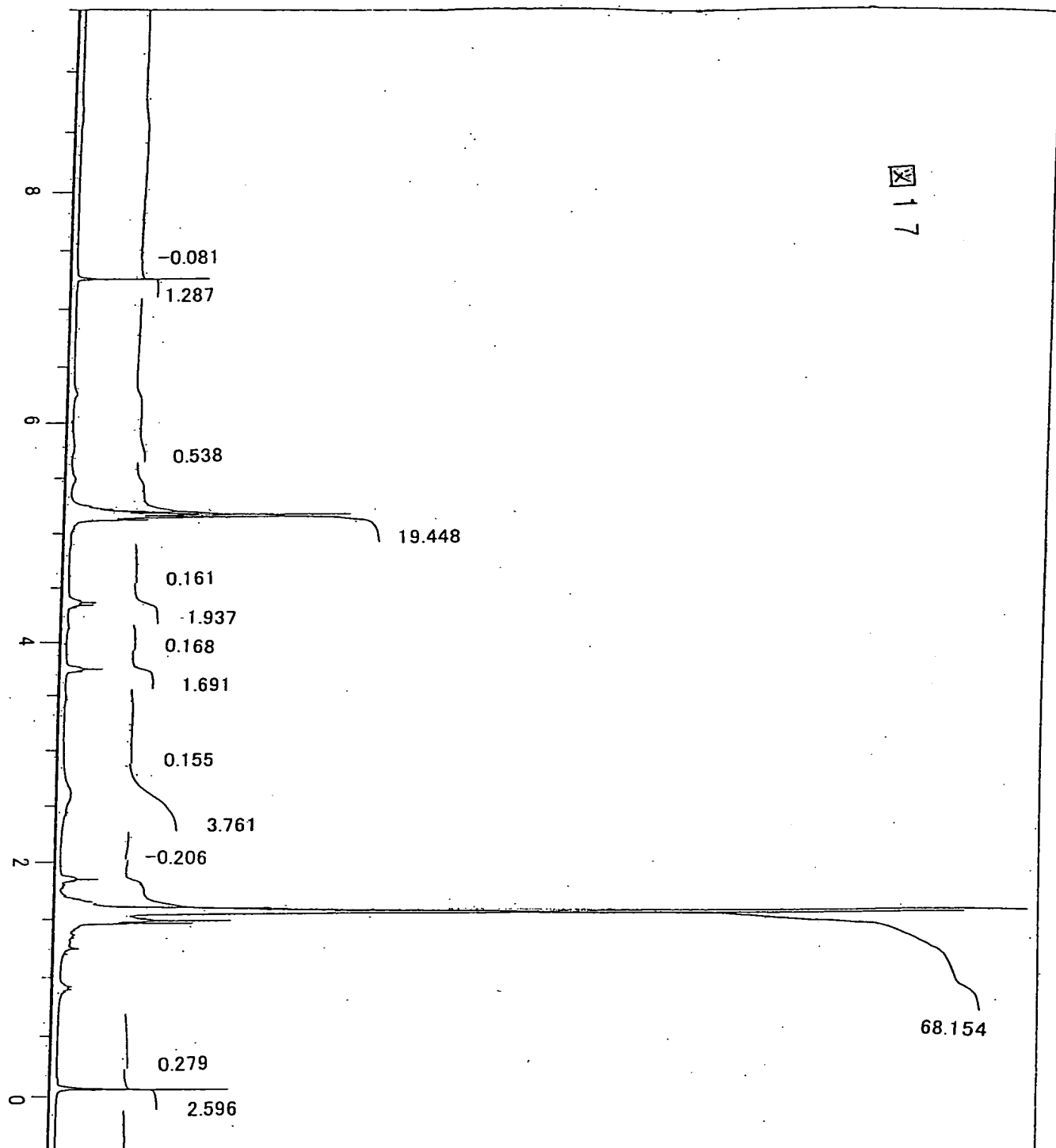


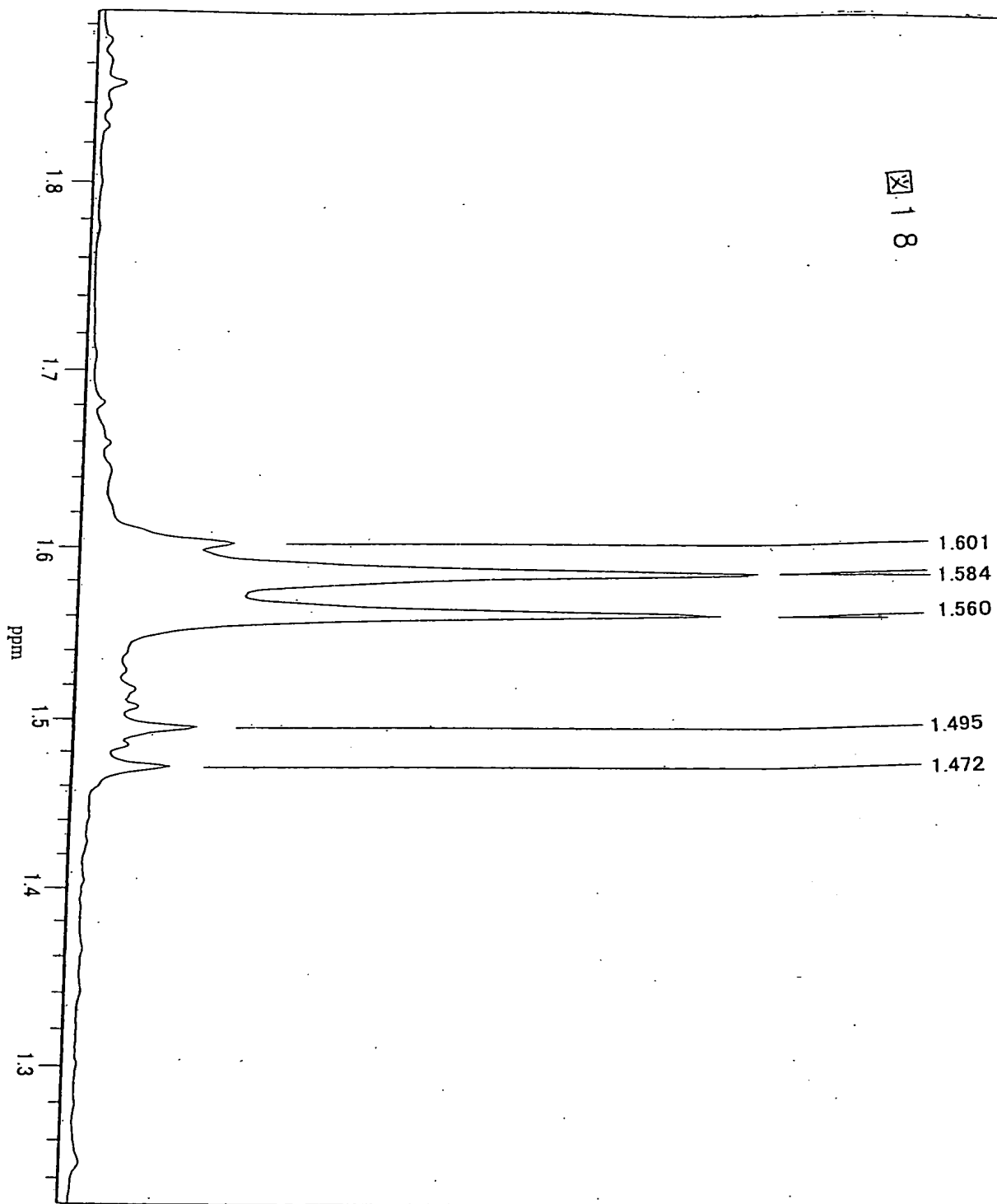
13

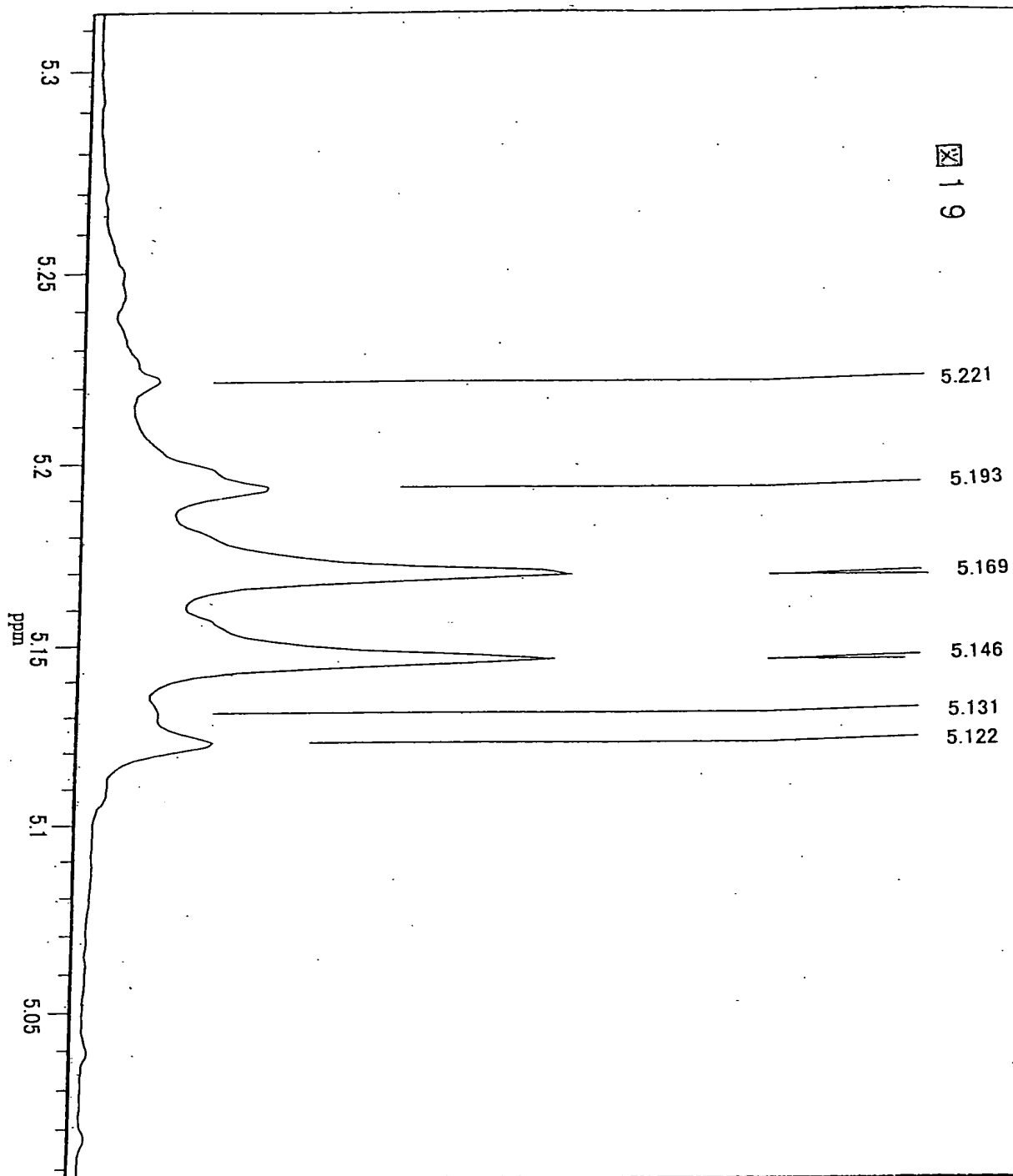


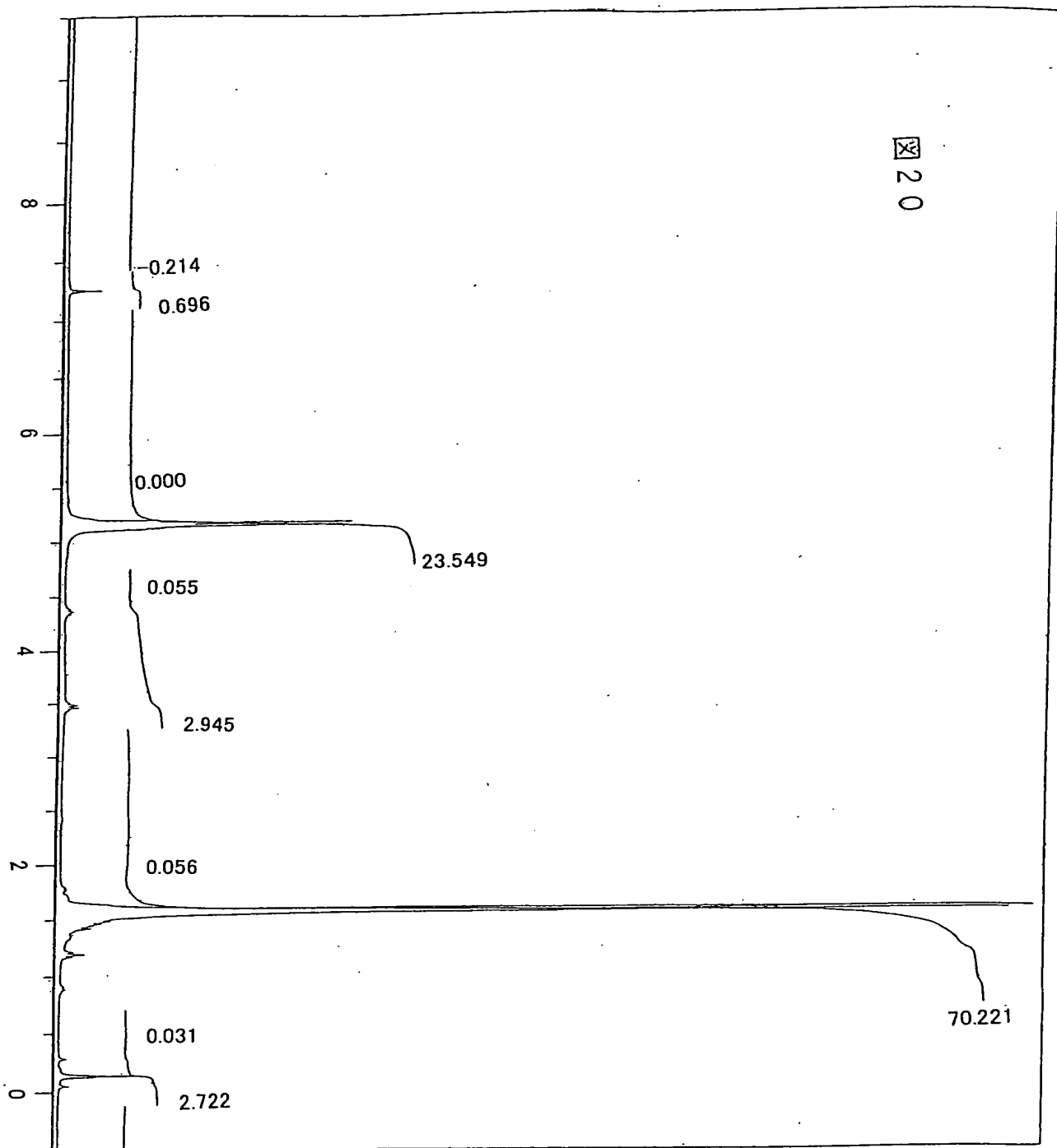


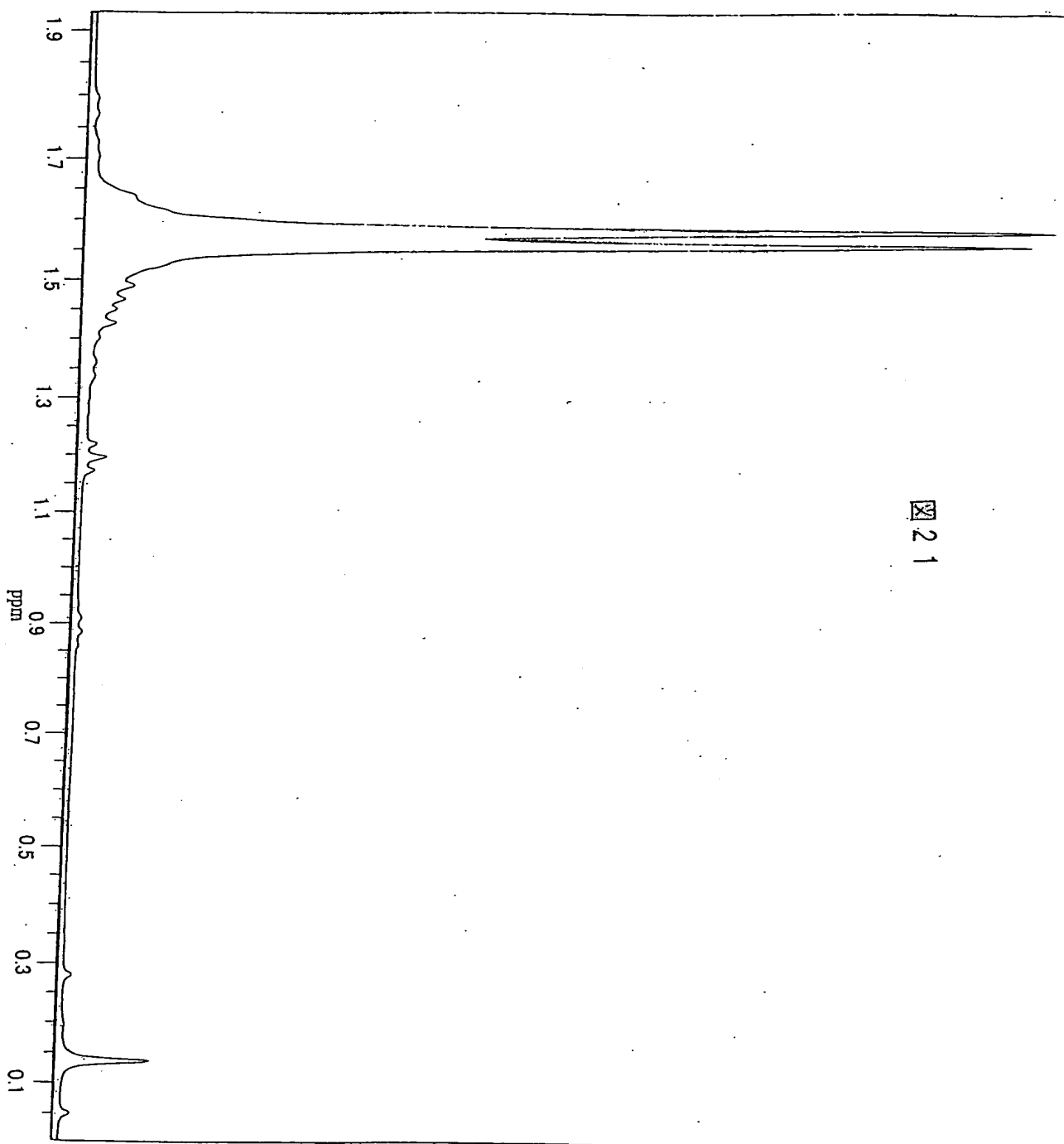




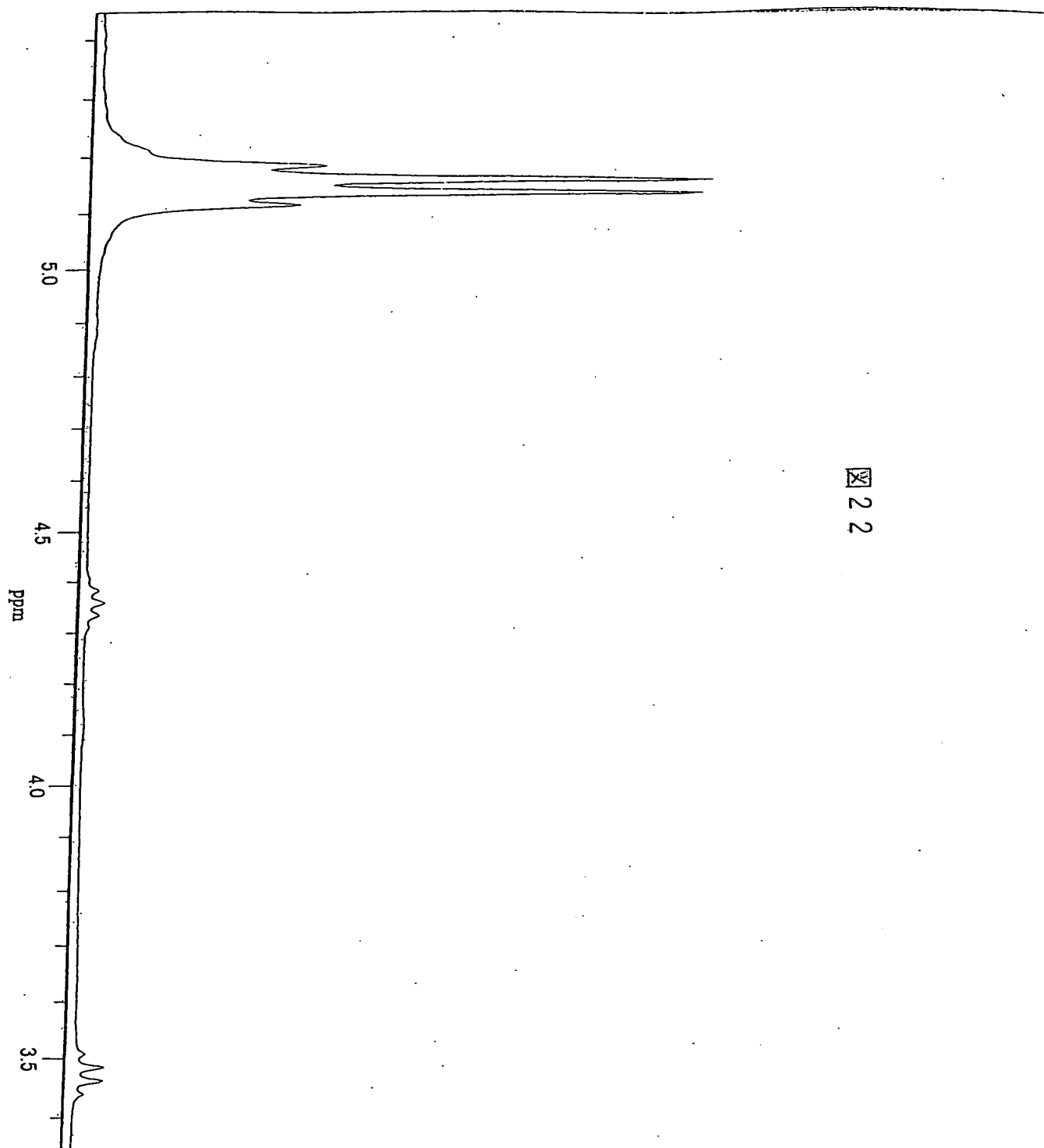




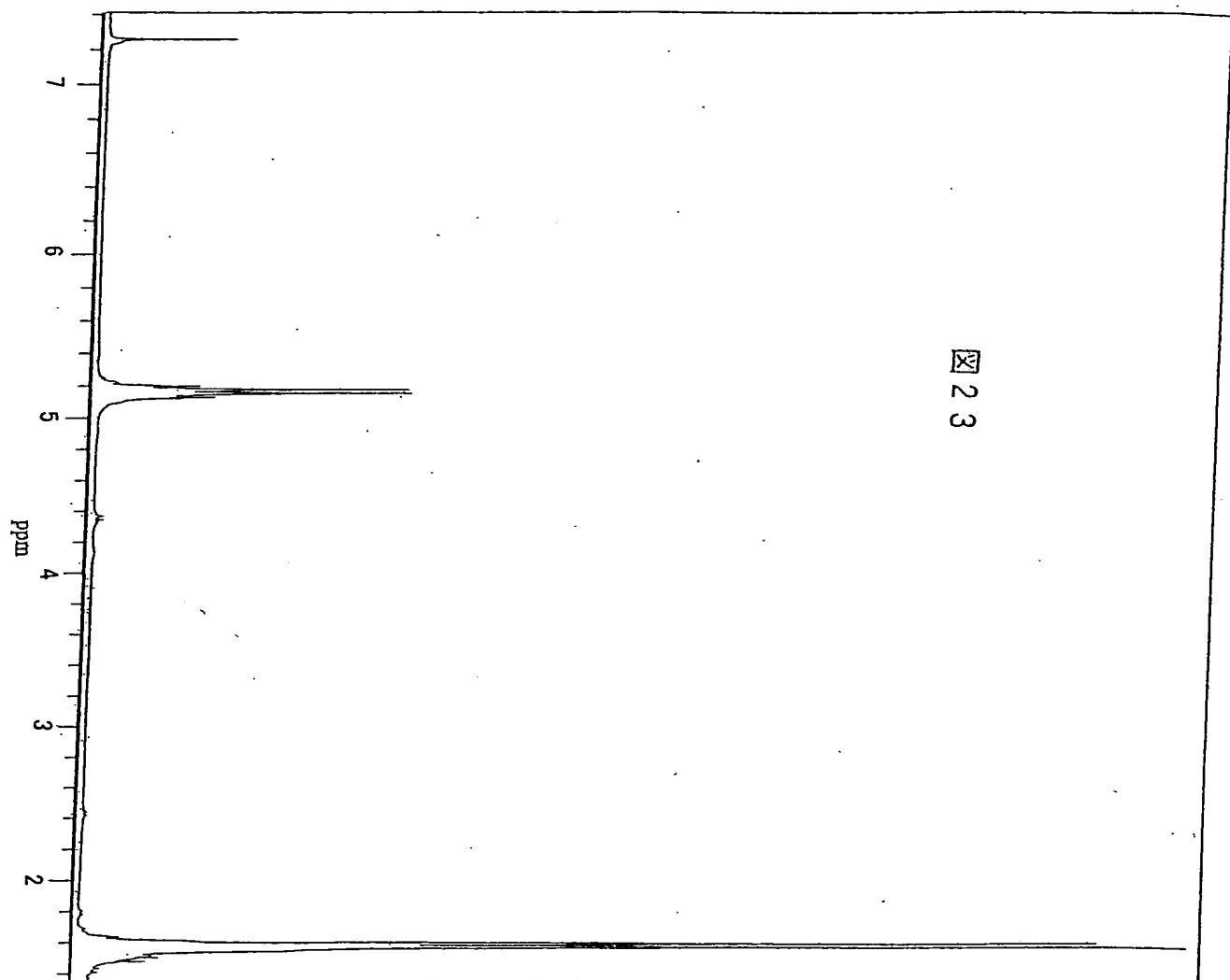


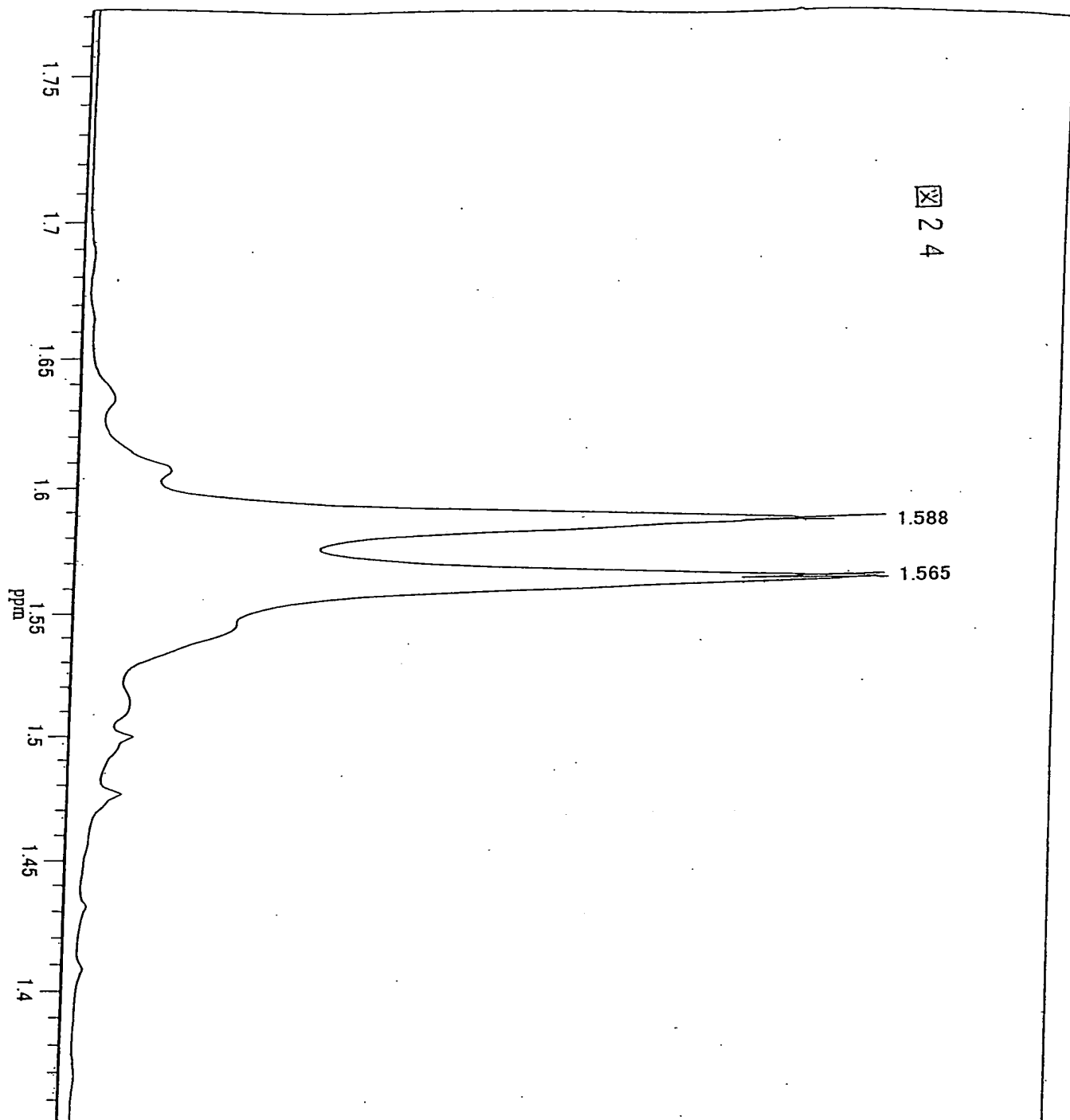


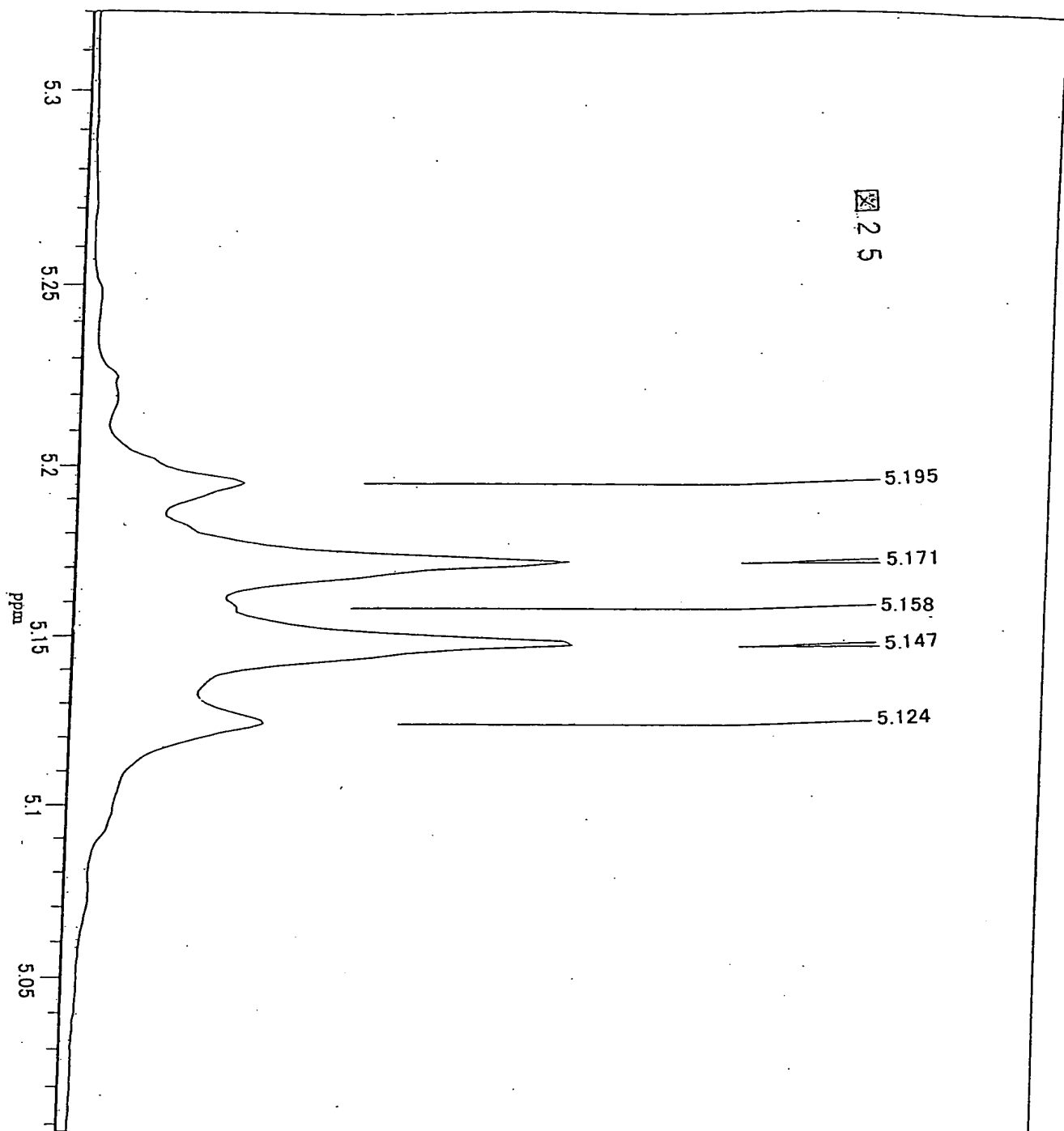
21

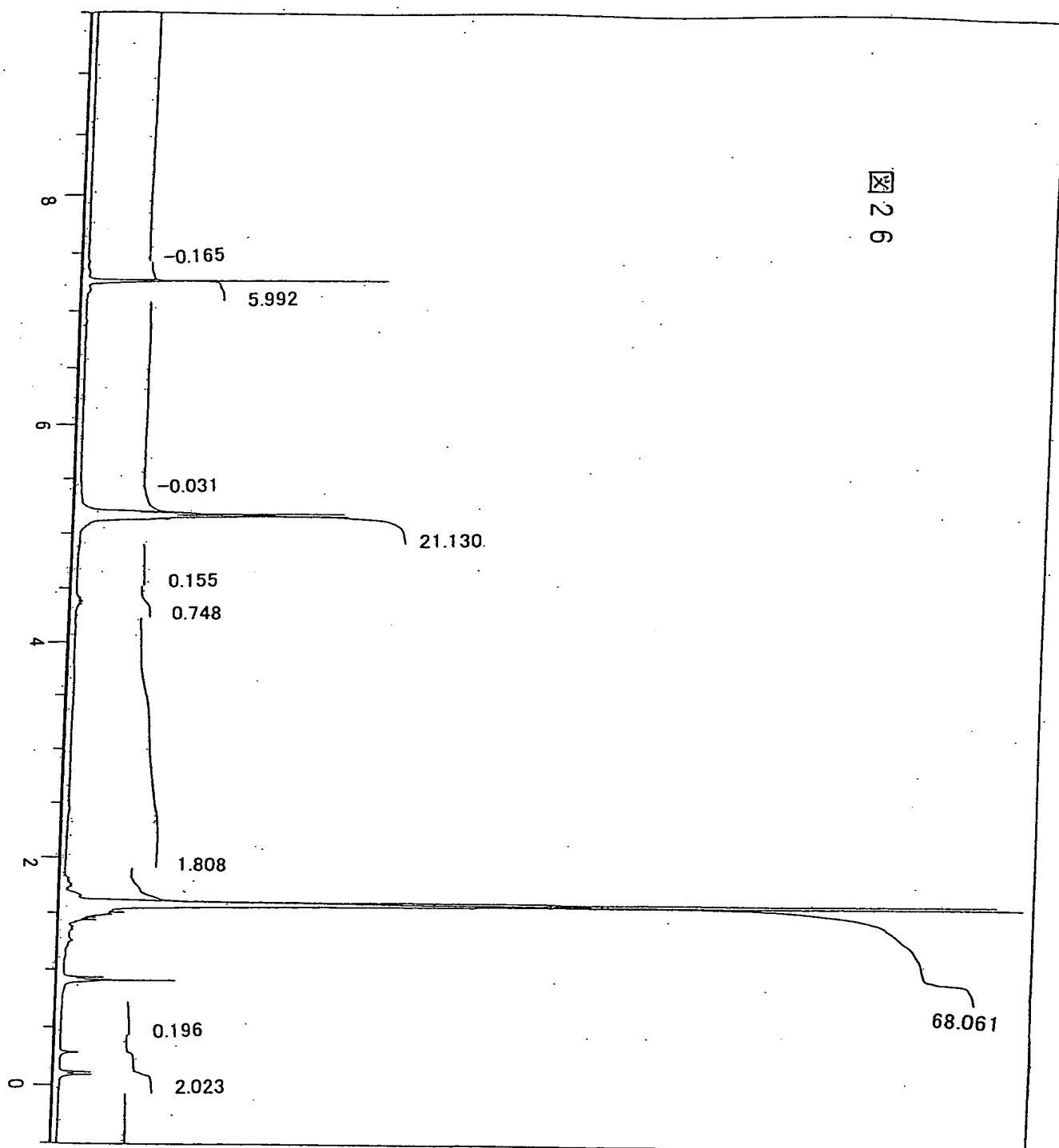


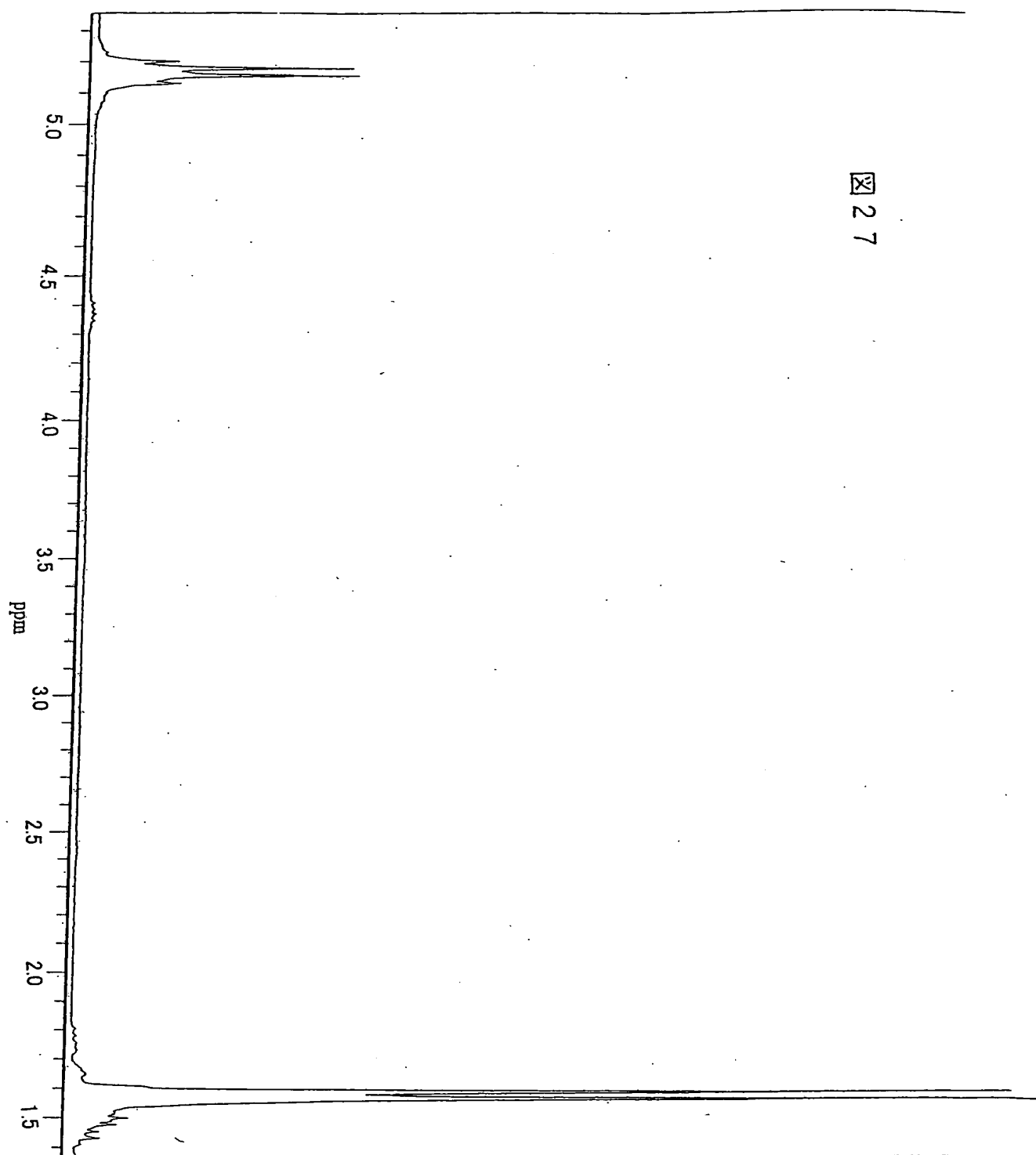
22

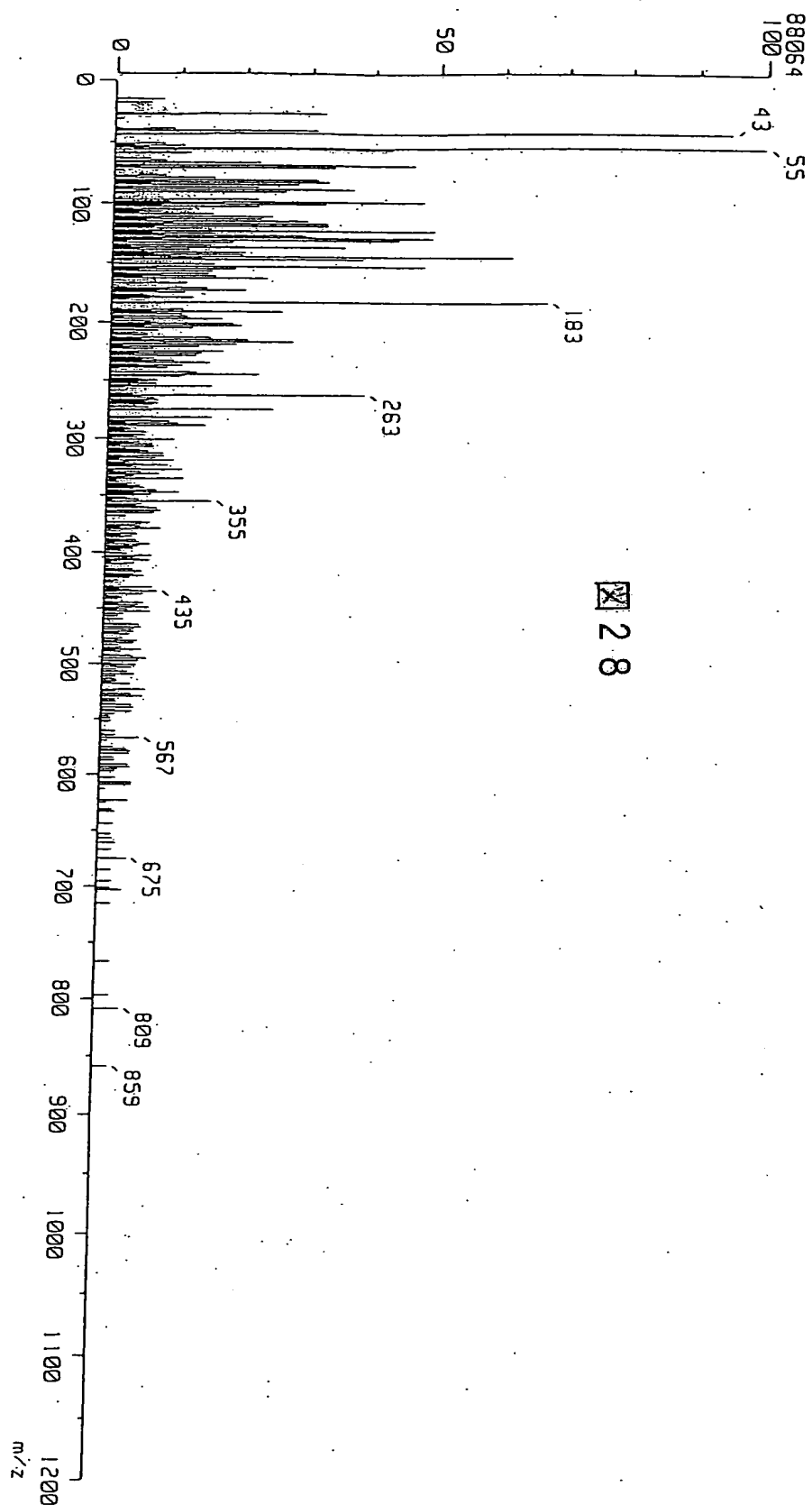




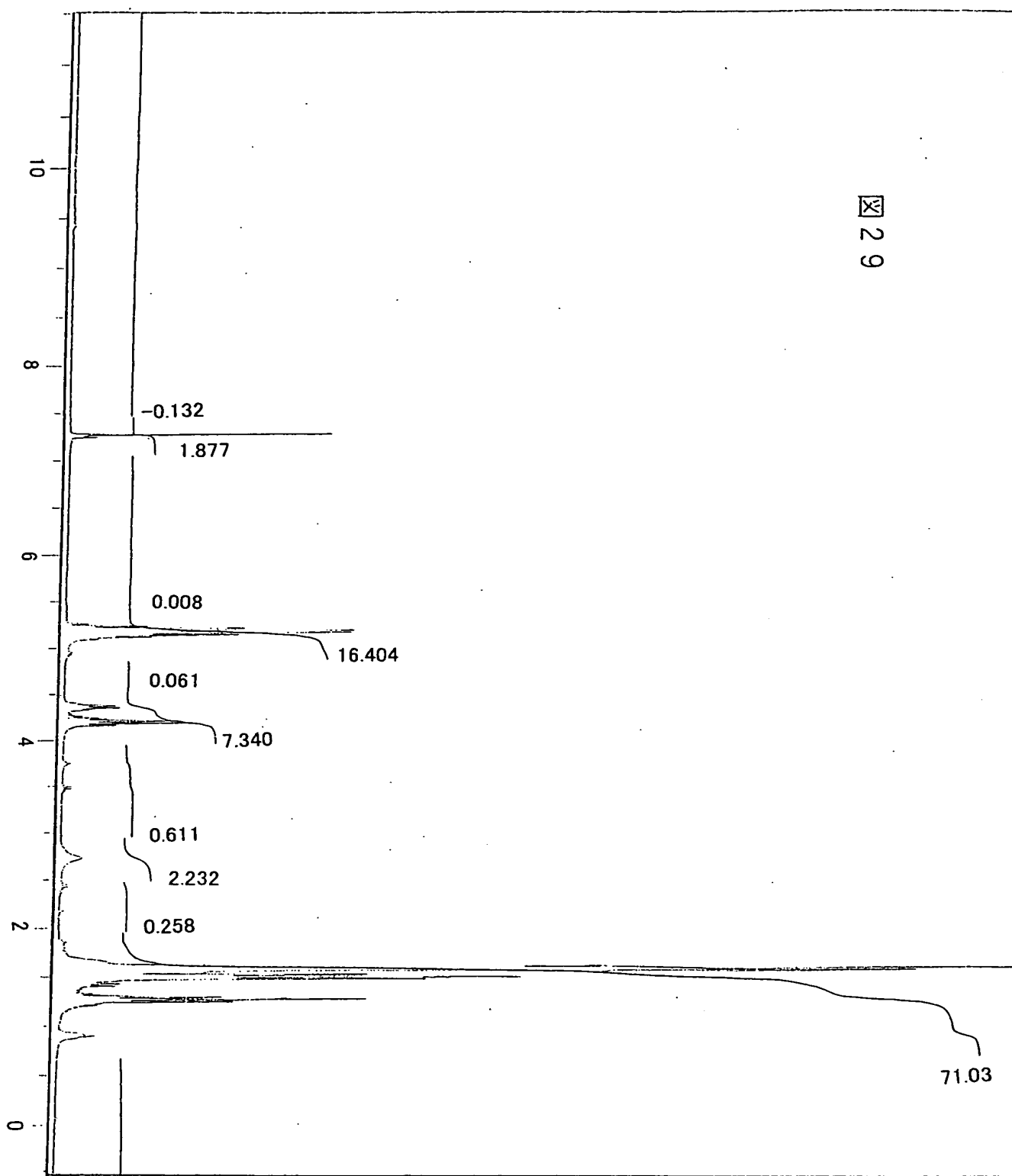


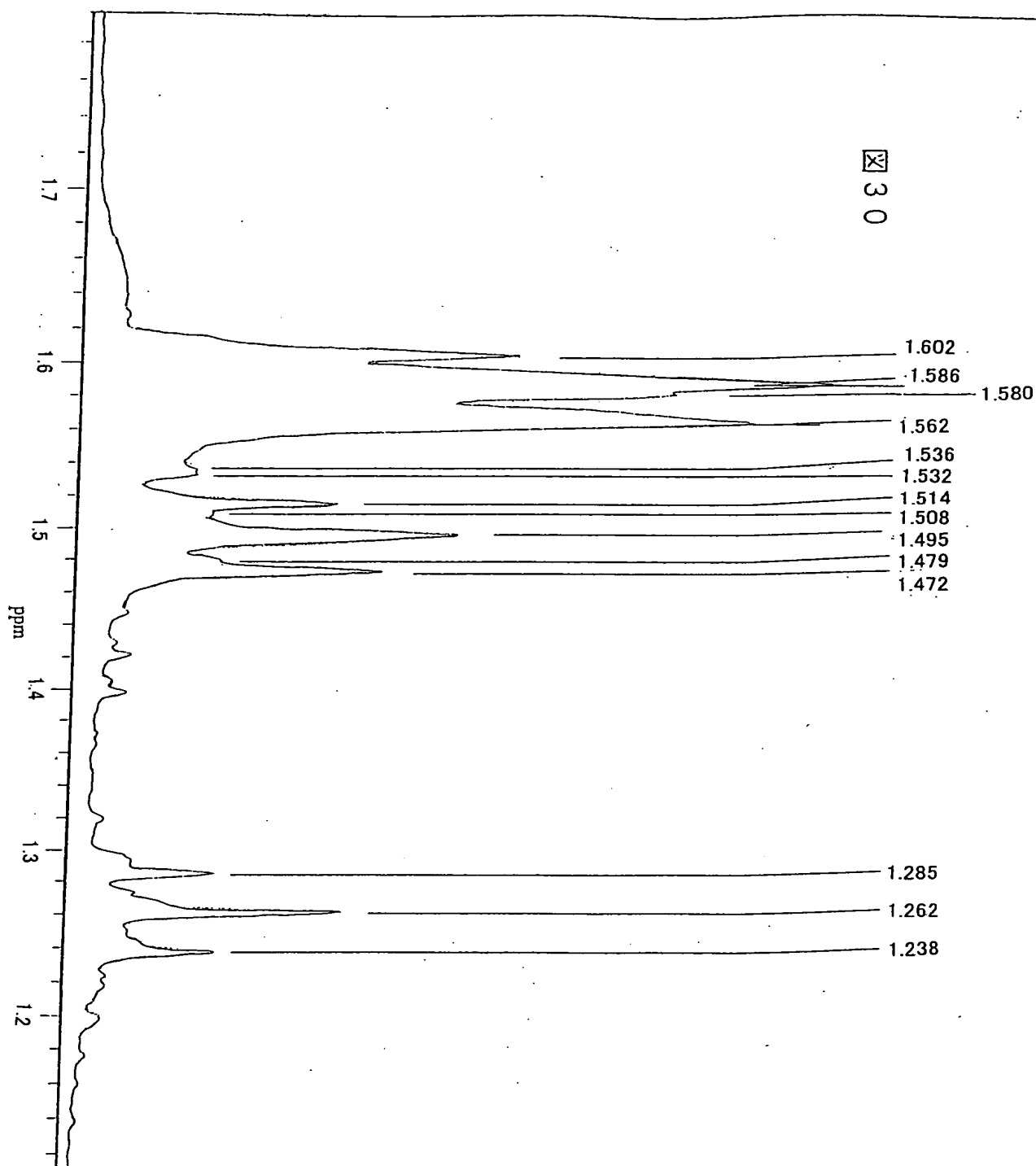


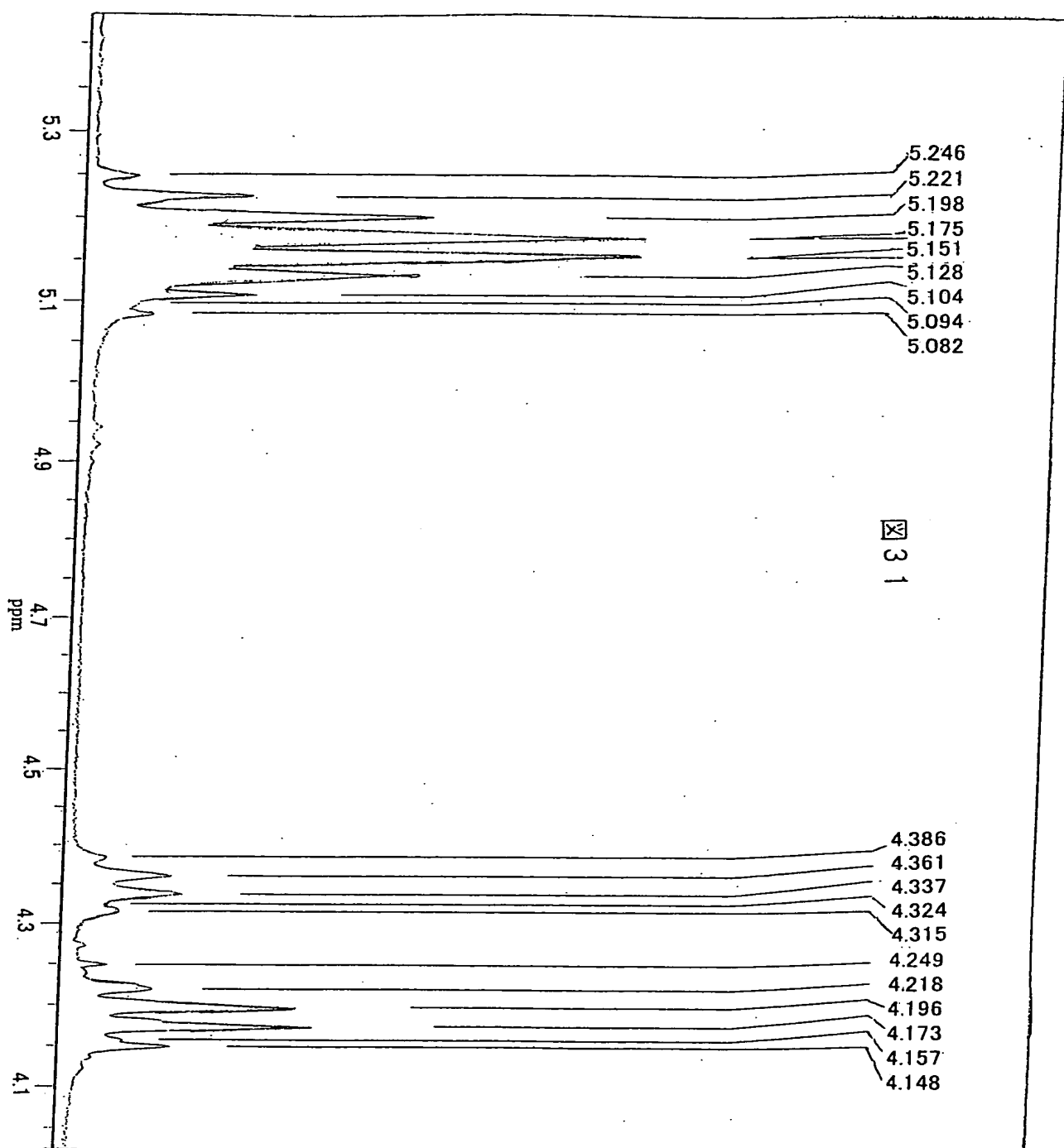




☒ 28







(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年 3 月 29 日 (29.03.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/21612 A1

(51) 国際特許分類: C07D 323/00 // 319/12, C07B 61/00,
A61K 31/365, A61P 35/00, 3/10, 3/04, 37/04

Yoshimi) [JP/JP]; 〒243-0035 神奈川県厚木市愛甲
891-4 グリーンウィンズ II-202 Kanagawa (JP). 村上
正裕 (MURAKAMI, Masahiro) [JP/JP]; 〒620-0055 京
都府福知山市篠尾新町3-100 エル・アルカサル703
Kyoto (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/06398

(22) 国際出願日: 2000 年 9 月 20 日 (20.09.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(74) 代理人: 今村正純, 外(IMAMURA, Masazumi et al.);
〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目5番5号 KRFビル
5階 Tokyo (JP).

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願平11/265715 1999 年 9 月 20 日 (20.09.1999) JP

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL,
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 天藤製
薬株式会社 (AMATO PHARMACEUTICAL PROD-
UCTS, LTD.) [JP/JP]; 〒620-0932 京都府福知山市篠尾
町995 Kyoto (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW); ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ特許
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (日本についてののみ): 東海教育産業株式会
社 (TOKAI EDUCATION INSTRUMENTS CO., LTD)
[JP/JP]; 〒259-1143 神奈川県伊勢原市下粕屋164 Kana-
gawa (JP).

(72) 発明者; および

添付公開書類:

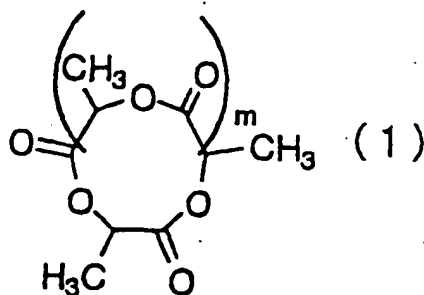
(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 渡邊幹夫
(WATANABE, Mikio) [JP/JP]; 〒257-0002 神奈川県
秦野市鶴巻南5-8-2-208 Kanagawa (JP). 高野二郎
(TAKANO, Jiro) [JP/JP]; 〒259-1322 神奈川県秦野市
渋沢1107-11 Kanagawa (JP). 石原良美 (ISHIHARA,

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF CYCLIC LACTIC ACID OLIGOMERS

(54) 発明の名称: 環状乳酸オリゴマーの製造方法



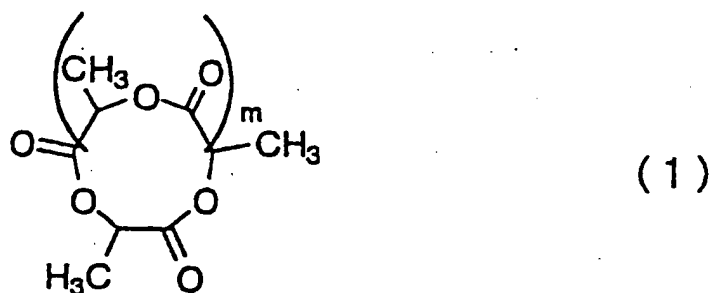
(57) Abstract: A process for the preparation of cyclic lactic acid oligomers represented by general formula (1) characterized by polymerizing lactide in the presence of an alkali metal compound represented by the formula (2): R-Y-Me (wherein R is an aliphatic group, an aromatic group, -Si(R¹⁰)(R¹¹)(R¹²), -CH(R²⁰)CONR²¹R²², or -CH(R³⁰)COOR³¹; Y is -O-, -S-, or -NR⁴⁰;; and Me is an alkali metal); and cyclic lactic acid oligomers prepared by the process.

WO 01/21612 A1



(57) 要約:

本発明によれば、下記一般式(1):



で表される環状乳酸オリゴマーを製造する方法において、ラクチドを下記一般式(2):



(式中Rは脂肪族基、芳香族基、 $-\text{Si}(R^{10})(R^{11})(R^{12})$ 、 $-\text{CH}(R^{20})\text{CONR}^{21}R^{22}$ 、又は $-\text{CH}(R^{30})\text{COOR}^{31}$ を示し、Yは $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 又は $-\text{NR}^{40}-$ を示す。Meはアルカリ金属を示す。)

で表されるアルカリ金属化合物の存在下で重合させることを特徴とする環状乳酸オリゴマーの製造方法、並びに該製造方法により製造される環状乳酸オリゴマーが提供される。

明細書

環状乳酸オリゴマーの製造方法

技術分野

本発明は環状乳酸オリゴマーの製造方法、並びに該製造方法により製造される環状乳酸オリゴマーに関するものである。

背景技術

環状構造を有する乳酸オリゴマーは、腫瘍細胞増殖抑制剤（特開平 3 - 1 9 3 7 3 1 号公報）や、抗悪性腫瘍剤（特開平 9 - 2 2 7 3 8 8 号公報）等の医薬あるいはその中間体等として用いることができる有用な化合物である。

このような乳酸オリゴマーを製造するための従来の方法は、乳酸を不活性雰囲気中で加熱下で脱水縮合した後、得られた反応生成物からオリゴマー成分を分離回収する方法である。

しかしながら、この従来法では、乳酸オリゴマーを選択的に生成させることは難しく、乳酸の脱水縮合工程で得られる乳酸ポリマーが高重合体を含む分子量分布の広いものであるため、クロマトグラフィー等の分離手段を用いて、乳酸オリゴマーを分離回収する必要があった。

発明の開示

本発明の目的は、環状乳酸オリゴマーを効率よく製造するための新規な方法を提供すること、並びに該方法で製造される環状乳酸オリゴマーを提供することである。

本発明者は、前記目的を達成するために鋭意研究を重ねた結果、ラクチドを特定のアルカリ金属化合物の存在下で重合することにより、環状乳酸オリゴマーを効率よく製造できることを見出し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明によれば、下記一般式（１）：

- 図12は、図11のNMRの部分拡大図を示す。
- 図13は、図11のNMRの部分拡大図を示す。
- 図14は、実施例5で得た生成物のNMRの全体図を示す。
- 図15は、図14のNMRの部分拡大図を示す。
- 図16は、図14のNMRの部分拡大図を示す。
- 図17は、実施例6で得た生成物のNMRの全体図を示す。
- 図18は、図17のNMRの部分拡大図を示す。
- 図19は、図17のNMRの部分拡大図を示す。
- 図20は、実施例7で得た生成物のNMRの全体図を示す。
- 図21は、図20のNMRの部分拡大図を示す。
- 図22は、図20のNMRの部分拡大図を示す。
- 図23は、実施例8で得た生成物のNMRの全体図を示す。
- 図24は、図23のNMRの部分拡大図を示す。
- 図25は、図23のNMRの部分拡大図を示す。
- 図26は、実施例9で得た生成物のNMRの全体図を示す。
- 図27は、図26のNMRの部分拡大図を示す。
- 図28は、実施例10で得た生成物のMSスペクトルを示す。
- 図29は、実施例10で得た生成物のNMRの全体図を示す。
- 図30は、図29のNMRの部分拡大図を示す。
- 図31は、図29のNMRの部分拡大図を示す。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の実施態様及び実施方法を詳細に説明する。

本発明の環状乳酸オリゴマーの製造方法は、ラクチドを下記一般式(2)：



(式中、Rは脂肪族基、芳香族基、 $-Si(R^{10})(R^{11})(R^{12})$ 、 $-CH(R^{20})CONR^{21}R^{22}$ 、又は $-CH(R^{30})COOR^{31}$ を示し、ここで R^{10} 、 R

R^{11} 及び R^{12} は各々独立に脂肪族基又は芳香族基を示し、 R^{20} は脂肪族基を示し、 R^{21} 及び R^{22} は各々独立に水素原子、脂肪族基又は芳香族基を示し、 R^{30} は脂肪族基を示し、 R^{31} は水素原子、脂肪族基又は芳香族基を示す。

Y は $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NR^{40}-$ を示し、ここで R^{40} は水素原子、脂肪族基又は芳香族基を示す。

Me はアルカリ金属を示す。）

で表されるアルカリ金属化合物の存在下で重合させることを特徴とする。

本発明の製造方法の原料は、乳酸 2 分子が脱水縮合したラクチド（3，6－ジメチルー 1，4－ジオキサソラン－2，5－ジオン）であり、このラクチドを上記一般式（2）で表されるアルカリ金属化合物の存在下で反応させる。以下、一般式（2）：



について説明する。

一般式（2）において、R は脂肪族基、芳香族基、 $-Si(R^{10})(R^{11})(R^{12})$ 、 $-CH(R^{20})CONR^{21}R^{22}$ 、又は $-CH(R^{30})COOR^{31}$ を示し、ここで R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} は各々独立に脂肪族基又は芳香族基を示し、 R^{20} は脂肪族基を示し、 R^{21} 及び R^{22} は各々独立に水素原子、脂肪族基又は芳香族基を示し、 R^{30} は脂肪族基を示し、 R^{31} は水素原子、脂肪族基又は芳香族基を示す。

本明細書で言う脂肪族基としては、炭素数 1 から 12、好ましくは 1 から 6 の直鎖状、分枝状、環状又はそれらの組み合わせの飽和又は不飽和の脂肪族炭化水素基が挙げられ、具体的には、メチル、エチル、n－プロピル、i－プロピル、n－ブチル、i－ブチル、t－ブチル、オクチル、ドデシル等のアルキル基、シクロプロピル、シクロブチル、シクロオクチル、シクロドデシル等のシクロアルキル基が挙げられる。脂肪族基は二重結合または三重結合を有する不飽和の炭化水素基でもよい。

本明細書で言う芳香族基としては、炭素数は 6～30、好ましくは 6～20、より好ましくは 6～12、さらに好ましくは 6～10 のアリール基及びアリール

アルキル基が挙げられる。アリール基としては、フェニル、トリル、ナフチル等が挙げられ、アリールアルキル基としては、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル等が挙げられる。

脂肪族基および芳香族基は1以上の置換基を有していてもよい。置換基の種類は特に限定されないが、例えば、直鎖または分岐、鎖状または環状のアルキル基、直鎖または分岐、鎖状または環状のアルケニル基、直鎖または分岐、鎖状または環状のアルキニル基、アリール基、アシルオキシ基、アルコキシカルボニルオキシ基、アリールオキシカルボニルオキシ基、カルバモイルオキシ基、カルボンアミド基、スルホンアミド基、カルバモイル基、スルファモイル基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アリールオキシカルボニル基、アルコキシカルボニル基、N-アシルスルファモイル基、N-スルファモイルカルバモイル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアミノ基、アリールオキシカルボニルアミノ基、アミノ基、アンモニオ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、スルホ基、メルカプト基、アルキルスルフィニル基、アリールスルフィニル基、アルキルチオ基、アリールチオ基、ウレイド基、複素環基（例えば、窒素、酸素およびイオウ等を少なくとも1個以上含み、3ないし12員環の単環、縮合環）、複素環オキシ基、複素環チオ基、アシル基、スルファモイルアミノ基、シリル基、ハロゲン原子などが挙げられる。上記においてアルキル、アルケニル、アルキニル及びアルコキシの炭素数は一般的には1から12であり、好ましくは1から6であり、アリールの炭素数は一般的には6から20であり、好ましくは6から10である。

一般式(2)において、Yは-O-、-S-又は-NR⁴⁰-を示し、ここでR⁴⁰は水素原子、脂肪族基又は芳香族基を示す。好ましくは、Yは-O-又は-S-である。R⁴⁰で表される脂肪族基又は芳香族基は上記した通りである。

一般式(2)において、Meはアルカリ金属を示す。アルカリ金属としては、例えば、Li、Na又はKが挙げられ、好ましくはLiである。

一般式(2)で表される化合物で不斉炭素を有するものは、各々(R)体、(S)

体、(R)，(S) 体の何れでもよい。

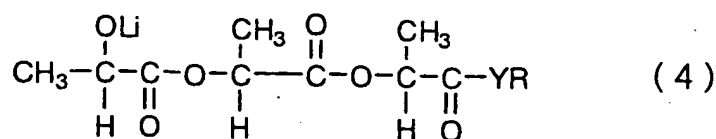
一般式 (2) で表されるアルカリ金属化合物の入手方法は特に限定されず、当業者であれば適宜入手でき、例えば、*n*-ブチルリチウム等のアルキル化アルカリ金属に R-YH を反応させることによって得ることができる。

本発明の方法に従いラクチドを一般式 (2) で表されるアルカリ金属化合物の存在下で重合させる場合、アルカリ金属化合物 (R-Y-Me) の使用量は、ラクチド 1 モル当たり好ましくは 1~0.1 モルであり、より好ましくは 0.2~0.3 モルである。

本発明の方法を行う際の反応温度は、反応が進行する限り特に限定されないが、好ましくは -100℃~室温であり、より好ましくは -78~-50℃である。反応は -78~-50℃の温度で開始し、徐々に室温にまで昇温させるように実施するのが好ましい。

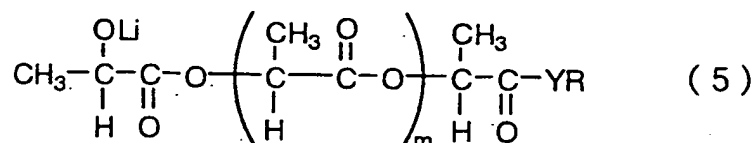
本発明の方法におけるラクチドの重合反応は、好ましくは反応溶媒の存在下で実施される。反応溶媒は反応に不活性な溶媒であれば特に制限されないが、好ましくはテトラヒドロフラン等の環状エーテル、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン等を用いることができる。反応雰囲気としては、窒素ガスやアルゴンガス等の不活性ガス雰囲気を使用することができる。反応圧力は特に制約されず、好ましくは常圧である。

次に、本発明の方法における環状乳酸オリゴマーの生成の反応機構を説明するが、本発明は下記の理論にいかなる意味においても拘束されることはない。ここではアルカリ金属として Li を使用した場合を説明するが、Na や K などの他のアルカリ金属を使用する場合でも同様の反応機構であると考えられる。本発明の方法におけるラクチドの重合反応では、先ず、リチウム化合物とラクチドとが反応して、下記一般式 (4)



(式中、Y及びRは本明細書中で前記した通りである)

で表される鎖状乳酸誘導体が生成し、この化合物にラクチドが反応して、下記一般式(5)



(式中、m、Y及びRは本明細書中で前記した通りである)

で表される鎖状乳酸オリゴマーが生成する。次いで、この化合物からR Y L iが脱離し、環化し、これにより、前記一般式(1)の環状乳酸オリゴマーが生成するものと考えられる。

本発明の方法で得られる乳酸オリゴマーの組成は、反応助剤として用いるアルカリ金属化合物によって変化する。アルカリ金属化合物として、例えば、炭素数1～3のアルキルアルコールのアルカリ金属化合物(好ましくはリチウム化合物)を用いる場合には、環状乳酸オリゴマーと鎖状オリゴマーとの混合物(環状乳酸オリゴマーの割合：80～85重量%)が得られる。一方、アルカリ金属化合物としてトブチルアルコール等の炭素数4以上のアルキルアルコールのアルカリ金属化合物や、チオフェノール等のアルカリ金属化合物を用いるときには、実質的に環状乳酸オリゴマーのみを選択的に得ることができる。あるいは、アルカリ金属化合物として、一般式(2)においてRが $-\text{CH}(\text{R}^{20})\text{CONR}^{21}\text{R}^{22}$ であり、ここで R^{20} は脂肪族基を示し、 R^{21} 及び R^{22} は各々独立に水素原子、脂肪族基又は芳香族基を示す化合物、より具体的には例えば、下記一般式(3)：

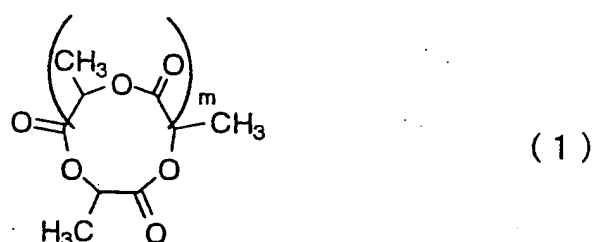


で表される乳酸アミドを用いることによって、実質的に環状乳酸オリゴマーの

みを選択的に得ることができる。本明細書で言う「実質的に環状乳酸オリゴマーのみを選択的に得る」とは、反応生成物中に鎖状乳酸オリゴマーが実質的に生成しないことを意味し、具体的には、反応生成物中における全乳酸オリゴマーに対する鎖状乳酸オリゴマーの比率が一般的には10重量%以下、好ましくは5重量%以下、特に好ましくは3重量%以下であることを意味する。

上記したように、アルカリ金属化合物の種類を選択することによって、反応生成物中の環状乳酸オリゴマーと鎖状オリゴマーの組成を調節できることは、本発明の利点の一つである。

本発明の方法によれば、下記一般式(1)：



で表される環状乳酸オリゴマーが製造される。一般式(1)において、mは1～30の整数、好ましくは1～21の整数を示す。

本発明の方法の反応生成物は通常、mが1～30、例えば1～28、1～25、1～21、又は1～19等の整数を示す環状乳酸オリゴマーの混合物である。

本発明は、上記した本発明による環状乳酸オリゴマーの製造方法により製造される環状乳酸オリゴマーにも関する。本発明の好ましい実施態様によれば、実質的に鎖状乳酸オリゴマーを含まない環状乳酸オリゴマー混合物を製造することができる。

本発明の方法により製造される環状乳酸オリゴマー混合物（又は該混合物より精製した単一物質）は、腫瘍細胞増殖抑制剤、抗悪性腫瘍剤、癌転移予防剤、癌患者のQOL改善剤、免疫活性化剤等として有用であり、また血糖低下作用を有するため糖尿病又は糖尿病の合併症の予防及び／又は治療のために用いることが

できる。さらに、本発明の方法により製造される環状乳酸オリゴマー混合物（又は該混合物より精製した単一物質）は、過剰な食欲を抑制し、基礎代謝を増進する作用を有し、肥満の改善及び／又は予防並びに運動療法の効果増強に有用な医薬として使用することができ、また、グリコーゲン蓄積促進剤や体力増進剤としても有用である。また、本発明の方法により製造される環状乳酸オリゴマーは、医薬品のみならず、清涼飲料、ドリンク剤、健康食品、特定保健用食品、機能性食品、機能活性型食品、栄養補助食品、サプリメント、飼料、飼料添加物など一般に呼称される、飲料を含む健康食品または補助食品等としても有用である。

以下の実施例により本発明をさらに具体的に説明する。以下の実施例に示す材料、使用量、割合、処理内容、処理手順等は、本発明の趣旨を逸脱しない限り適宜変更することができることは当業者に自明であり、本発明の範囲は以下の実施例によって限定されるものではない。

実施例

実施例 1

窒素雰囲気下、50 ml ニ口ナス型フラスコに0.033 g (1.03 mmol) のメタノールを溶かしたTHF溶液(2 ml)を加え、ドライアイス-アセトンバスで-78℃まで冷却し、0.64 ml (1.00 mmol) のn-ブチルリチウムを加え15分間攪拌した。さらに0.576 g (4.00 mmol) の(3R, 6R) - (+) - 3, 6-Dimethyl-1, 4-dioxane-2, 5-dioneを溶かしたTHF溶液(2 ml)を加え攪拌し、室温まで4時間かけて徐々に昇温した。

攪拌終了後、窒素雰囲気を保ちながら飽和塩化アンモニウムを2 ml 加え、さらに水10 mlを加えた。その後クロロホルムと飽和食塩水で抽出、洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加え、一晩乾燥した。これを減圧濃縮し、真空ポンプで溶媒を完全に除去した。その結果、環状オリゴ乳酸と鎖状オリゴ乳酸との混合物からなる生成物0.551 g (回収率90.5%)を、環状オリゴマーと鎖状オリゴ

マーの重量比率 84 : 16 で得た。

実施例 1 で得た生成物の NMR の全体図を図 1 に、図 1 の一部分の拡大図を図 2 及び図 3 に示す。

実施例 2

窒素雰囲気下、50 ml ニ口ナス型フラスコに 0.054 g (1.17 mmol) のエタノールを溶かした THF 溶液 (2 ml) を加え、ドライアイス-アセトンバスで -78°C まで冷却し、0.64 ml (1.00 mmol) の *n*-ブチルリチウムを加え 15 分間攪拌した。さらに 0.576 g (4.00 mmol) の (3R, 6R) - (+) - 3, 6-Dimethyl-1, 4-dioxane-2, 5-dione を溶かした THF 溶液 (2 ml) を加え 30 分間攪拌した。

攪拌終了後、窒素雰囲気を保ちながら飽和塩化アンモニウムを 2 ml 加え、さらに水 10 ml を加えてドライアイス-アセトンバスをはずし室温に戻した。その後エーテル 20 ml で 8 回抽出し、エーテル層を飽和食塩水 30 ml で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加え、1 時間攪拌乾燥した。これを減圧濃縮し、真空ポンプで溶媒を完全に除去した。その結果、環状オリゴ乳酸と鎖状オリゴ乳酸との混合物からなる生成物 0.535 g (回収率 84.9%) を、環状オリゴマーと鎖状オリゴマーの重量比率 82 : 18 で得た。

実施例 2 で得た生成物の NMR の全体図を図 4 に、図 4 の一部分の拡大図を図 5 及び図 6 に示す。

実施例 3

窒素雰囲気下、50 ml ニ口ナス型フラスコに 0.062 g (1.03 mmol) の 2-プロパノールを溶かした THF 溶液 (2 ml) を加え、ドライアイス-アセトンバスで -78°C まで冷却し、0.64 ml (1.00 mmol) の *n*-ブチルリチウムを加え 15 分間攪拌した。さらに 0.576 g (4.00 mmol)

01) の (3R, 6R) - (+) - 3, 6-Dimethyl-1, 4-dioxane-2, 5-dione を溶かした THF 溶液 (2 ml) を加え攪拌し、室温まで 4 時間かけて徐々に昇温した。

攪拌終了後、窒素雰囲気を保ちながら飽和塩化アンモニウムを 2 ml 加え、さらに水 10 ml を加えた。その後クロロホルムと飽和食塩水で抽出、洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加え、一晩乾燥した。これを減圧濃縮し、真空ポンプで溶媒を完全に除去した。その結果、環状オリゴ乳酸と鎖状オリゴ乳酸との混合物からなる生成物 0.589 g (回収率 92.3%) を、環状オリゴマーと鎖状オリゴマーの重量比率 80 : 20 で得た。

実施例 3 で得た生成物の NMR の全体図を図 7 に、図 7 の一部分の拡大図を図 8 及び図 9 に示す。

実施例 4

窒素雰囲気下、25 ml ニコラス型フラスコに 0.074 g (1.00 mmol) の tert-ブタノールを溶かした THF 溶液 (2 ml) を加え、ドライアイス-アセトンバスで -78°C まで冷却し、0.64 ml (1.00 mmol) の n-ブチルリチウムを加え 15 分間攪拌した。さらに 0.434 g (3.01 mmol) の (3R, 6R) - (+) - 3, 6-Dimethyl-1, 4-dioxane-2, 5-dione を溶かした THF 溶液 (2 ml) を加え攪拌し、室温まで 2.5 時間かけて徐々に昇温した。

攪拌終了後、窒素雰囲気を保ちながら飽和塩化アンモニウムを 2 ml 加え、さらに水 10 ml を加えた。その後、クロロホルムと飽和食塩水で抽出、洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加え、一晩乾燥した。これを減圧濃縮し、真空ポンプで溶媒を完全に除去した。その結果、全ての不斉炭素が R 配置を有する環状オリゴ乳酸 0.537 g (回収率 82.5%) を得た。

実施例 4 で得た生成物の MS スペクトルを図 10 に示す。また、実施例 4 で得た生成物の NMR の全体図を図 11 に、図 11 の一部分の拡大図を図 12 及び図

13に示す。

実施例5

窒素雰囲気下、50ml二口ナス型フラスコに0.117g (1.06mmol) のチオフェノールを溶かしたTHF溶液(2ml)を加え、ドライアイス-アセトンバスで-78℃まで冷却し、0.64ml (1.00mmol) のn-ブチルリチウムを加え15分間攪拌した。さらに0.576g (4.00mmol) の(3R, 6R) - (+) - 3, 6-Dimethyl-1, 4-dioxane-2, 5-dioneを溶かしたTHF溶液(2ml)を加え攪拌し、4時間かけて室温まで徐々に昇温した。

攪拌終了後、窒素雰囲気を保ちながら飽和塩化アンモニウムを2ml加え、さらに水10mlを加えた。その後クロロホルムと飽和食塩水で抽出、洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加え、一晩乾燥した。これを減圧濃縮し、真空ポンプで溶媒を完全に除去した。その結果、生成物0.612g (回収率88.3%)を得た。このものは、NMRの解析により、環状オリゴ乳酸と鎖状オリゴ乳酸を96:4の重量比率で含有するものであった。

生成物のうち0.238gをシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒;ヘキサン:エーテル=1:2)を用いて単離精製を行い5つの留分(fraction No. 10-1~10-5)を得た。

実施例5で得た生成物のNMRの全体図を図14に、図14の一部分の拡大図を図15及び図16に示す。

実施例6

窒素雰囲気下、室温で50ml二口ナスフラスコにS-乳酸アミド0.089g (1mmol) のTHF溶液3ml溶液を加え、-78℃でn-ブチルリチウム0.64ml (1.00mmol) を作用させ15分間かき混ぜた後、L-(-)-ラクチド0.576g (4mmol) のTHF 2ml溶液を加え30分間反応

させ、 -78°C から 0°C まで昇温して1.5時間反応させた。次いで、飽和塩化アンモニウム水溶液を5ml加え室温に戻した後、クロロホルム抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧濃縮し(NMR δ 0.140)、残渣を得た。

実施例6で得た生成物のNMRの全体図を図17に、図17の一部分の拡大図を図18及び図19に示す。

実施例7

窒素雰囲気下、25ml二口ナス型フラスコに0.090g (1.00mmol)のトリメチルシラノールを溶かしたTHF溶液(2ml)を加え、 0°C まで冷却し、0.64ml (1.00mmol)のn-ブチルリチウムを加え15分間攪拌した。さらに0.434g (3.01mmol)の(3R, 6R)-(+)-3,6-Dimethyl-1,4-dioxane-2,5-dioneを溶かしたTHF溶液(2ml)を加え攪拌し、室温まで2.5時間かけて徐々に昇温した。

攪拌終了後、窒素雰囲気を保ちながら飽和塩化アンモニウムを2ml加え、さらに水10mlを加えた。その後、クロロホルムと飽和食塩水で抽出、洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加え、一晩乾燥した。これを減圧濃縮し、真空ポンプで溶媒を完全に除去した。その結果、全ての不斉炭素がR配置を有する環状オリゴ乳酸0.537g (回収率82.5%)を得た。

実施例7で得た生成物のNMRの全体図を図20に、図20の一部分の拡大図を図21及び図22に示す。

実施例8

窒素雰囲気下、25ml二口ナス型フラスコに0.276g (1.00mmol)のトリフェニルシラノールを溶かしたTHF溶液(2ml)を加え、 0°C まで冷却し、0.64ml (1.00mmol)のn-ブチルリチウムを加え15

分間攪拌した。さらに0.434 g (3.01 mmol) の (3R, 6R) - (+) - 3, 6-Dimethyl-1, 4-dioxane-2, 5-dione を溶かした THF 溶液 (2 ml) を加え攪拌し、室温まで2.5時間かけて徐々に昇温した。

攪拌終了後、窒素雰囲気を保ちながら飽和塩化アンモニウムを2 ml 加え、さらに水10 ml を加えた。その後、クロロホルムと飽和食塩水で抽出、洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加え、一晩乾燥した。これを減圧濃縮し、真空ポンプで溶媒を完全に除去した。その結果、全ての不斉炭素がR配置を有する環状オリゴ乳酸0.537 g (回収率82.5%) を得た。

実施例8で得た生成物のNMRの全体図を図23に、図23の一部分の拡大図を図24及び図25に示す。

実施例9

窒素雰囲気下、25 ml 二口ナス型フラスコに0.132 g (1.00 mmol) の t-ブチルジメチルシラノールを溶かした THF 溶液 (2 ml) を加え、0℃まで冷却し、0.64 ml (1.00 mmol) の n-ブチルリチウムを加え15分間攪拌した。さらに0.434 g (3.01 mmol) の (3R, 6R) - (+) - 3, 6-Dimethyl-1, 4-dioxane-2, 5-dione を溶かした THF 溶液 (2 ml) を加え攪拌し、室温まで2.5時間かけて徐々に昇温した。

攪拌終了後、窒素雰囲気を保ちながら飽和塩化アンモニウムを2 ml 加え、さらに水10 ml を加えた。その後、クロロホルムと飽和食塩水で抽出、洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加え、一晩乾燥した。これを減圧濃縮し、真空ポンプで溶媒を完全に除去した。その結果、全ての不斉炭素がR配置を有する環状オリゴ乳酸0.537 g (回収率82.5%) を得た。

実施例9で得た生成物のNMRの全体図を図26に、図26の一部分の拡大図を図27に示す。

実施例 10

窒素雰囲気下、室温で50 ml二口ナスフラスコにS-乳酸エチル0.118 g (1 mmol) のTHF溶液3 ml溶液を加え、-78℃でn-ブチルリチウム0.64 ml (1.00 mmol) を作用させ15分間かき混ぜた後、L-(-)-ラクチド0.576 g (4 mmol) のTHF 2 ml溶液を加え30分間反応させ、-78℃から0℃まで昇温して1.5時間反応させた。次いで、飽和塩化アンモニウム水溶液を5 ml加え室温に戻した後、クロロホルム抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧濃縮し (NMR δ 0.140)、残渣を得た。

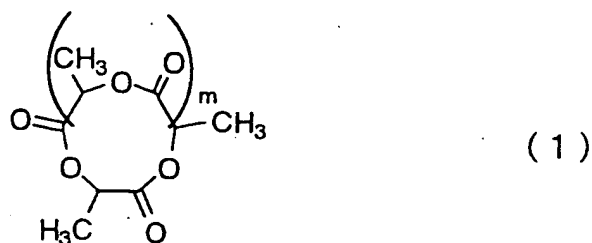
実施例 10 で得た生成物のMSスペクトルを図28に示す。また、実施例 10 で得た生成物のNMRの全体図を図29に、図29の一部分の拡大図を図30及び図31に示す。

産業上の利用の可能性

本発明の環状乳酸オリゴマーの製造方法によれば、環状乳酸オリゴマーを収率良く製造することができ、その産業的意義は多大である。また、本発明の製造方法により製造される環状乳酸オリゴマーは、腫瘍細胞増殖抑制剤、抗悪性腫瘍剤、癌転移予防剤、癌患者のQOL改善剤、免疫活性化剤、糖尿病治療剤、抗肥満剤、グリコーゲン蓄積促進剤又は体力増進剤としても有用であり、また医薬品としてもみならず、清涼飲料、ドリンク剤、健康食品、特定保健用食品、機能性食品、機能活性型食品、栄養補助食品、サプリメント、飼料、並びに飼料添加物などを含む各種の健康食品及び補助食品等としても有用である。

請求の範囲

1. 下記一般式 (1):



(式中、mは1～30の整数を示す)

で表される環状乳酸オリゴマーを製造する方法において、ラクチドを下記一般式 (2):



(式中、Rは脂肪族基、芳香族基、 $-Si(R^{10})(R^{11})(R^{12})$ 、 $-CH(R^{20})CONR^{21}R^{22}$ 、又は $-CH(R^{30})COOR^{31}$ を示し、ここで R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} は各々独立に脂肪族基又は芳香族基を示し、 R^{20} は脂肪族基を示し、 R^{21} 及び R^{22} は各々独立に水素原子、脂肪族基又は芳香族基を示し、 R^{30} は脂肪族基を示し、 R^{31} は水素原子、脂肪族基又は芳香族基を示す。

Yは $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NR^{40}-$ を示し、ここで R^{40} は水素原子、脂肪族基又は芳香族基を示す。

Meはアルカリ金属を示す。)

で表されるアルカリ金属化合物の存在下で重合させることを特徴とする環状乳酸オリゴマーの製造方法。

2. 該アルカリ金属化合物が、一般式 (2) において、Rが炭素数1から12のアルキル基、炭素数6から30のアリール基、 $-Si(R^{10})(R^{11})(R^{12})$ 、 $-CH(R^{20})CONR^{21}R^{22}$ 、又は $-CH(R^{30})COOR^{31}$ を示し、ここで R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} は各々独立に脂肪族基又は芳香族基を示し、 R^{20} は脂肪族基を示し、 R^{21} 及び R^{22} は各々独立に水素原子、脂肪族基又は芳香族基を示し、

R^{30} は脂肪族基を示し、 R^{31} は水素原子、脂肪族基又は芳香族基を示す化合物である、請求項1に記載の環状乳酸オリゴマーの製造方法。

3. 該アルカリ金属化合物が、一般式(2)においてYが-O-又は-S-である化合物である、請求項1又は2に記載の環状乳酸オリゴマーの製造方法。

4. 該アルカリ金属化合物が、一般式(2)においてMeがリチウムである化合物である、請求項1から3の何れかに記載の環状乳酸オリゴマーの製造方法。

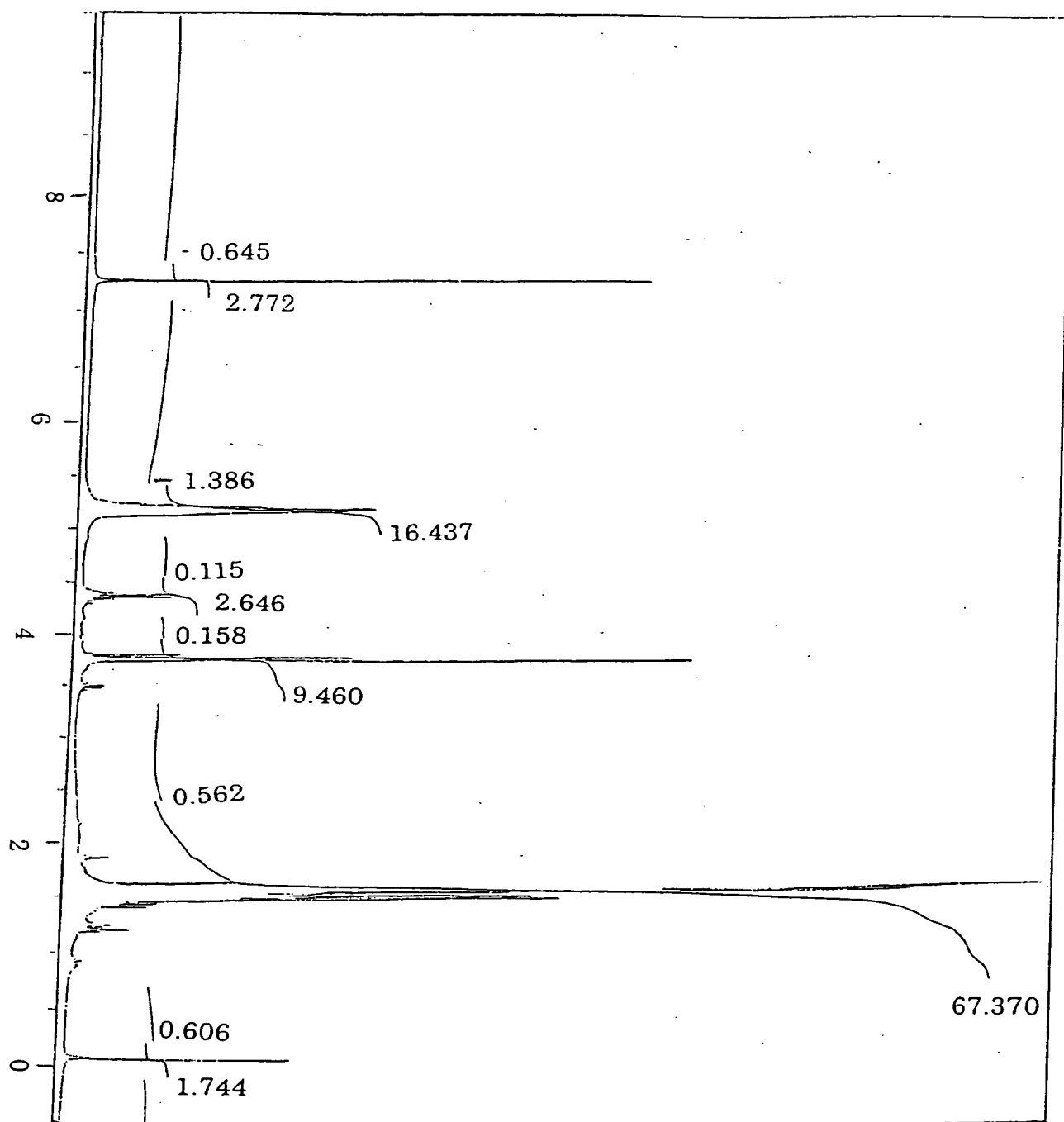
5. 一般式(1)においてmが1~21の整数である、請求項1から4の何れかに記載の環状乳酸オリゴマーの製造方法。

6. 該アルカリ金属化合物が、一般式(2)においてRが炭素数4以上の脂肪族基である化合物；一般式(2)においてRが芳香族基であり、Yが-S-である化合物；あるいは一般式(2)においてRが $-CH(R^{20})CONR^{21}R^{22}$ であり、ここで R^{20} は脂肪族基を示し、 R^{21} 及び R^{22} は各々独立に水素原子、脂肪族基又は芳香族基を示す化合物の何れかである、請求項1から5の何れかに記載の環状乳酸オリゴマーの製造方法。

7. 実質的に鎖状乳酸オリゴマーを含むことなく、環状乳酸オリゴマーが選択的に製造される、請求項6に記載の環状乳酸オリゴマーの製造方法。

8. 請求項1から7の何れかに記載の環状乳酸オリゴマーの製造方法により製造される環状乳酸オリゴマー。

9. 実質的に鎖状乳酸オリゴマーを含まない、請求項8に記載の環状乳酸オリゴマー。



131

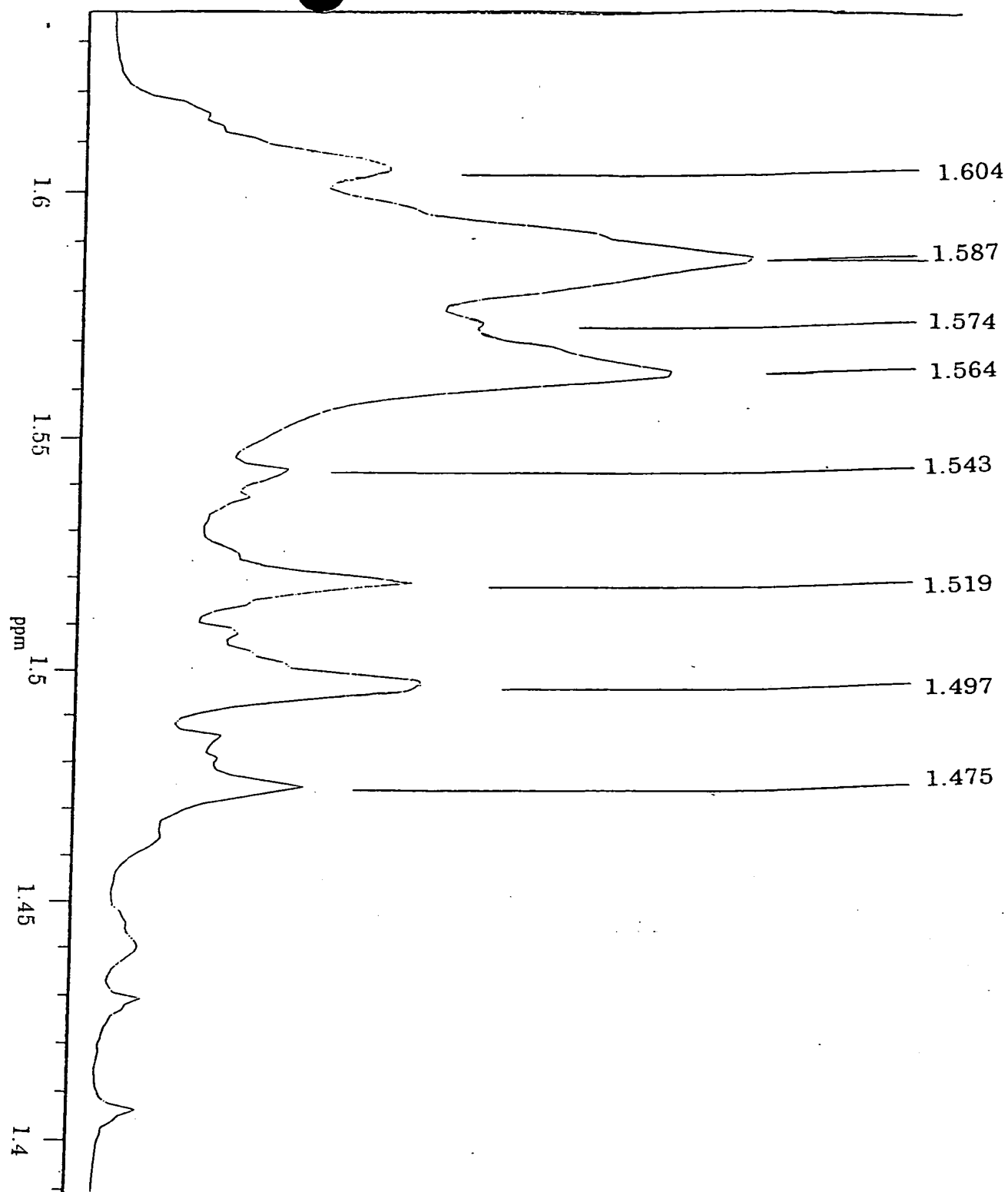


図 2

図 3

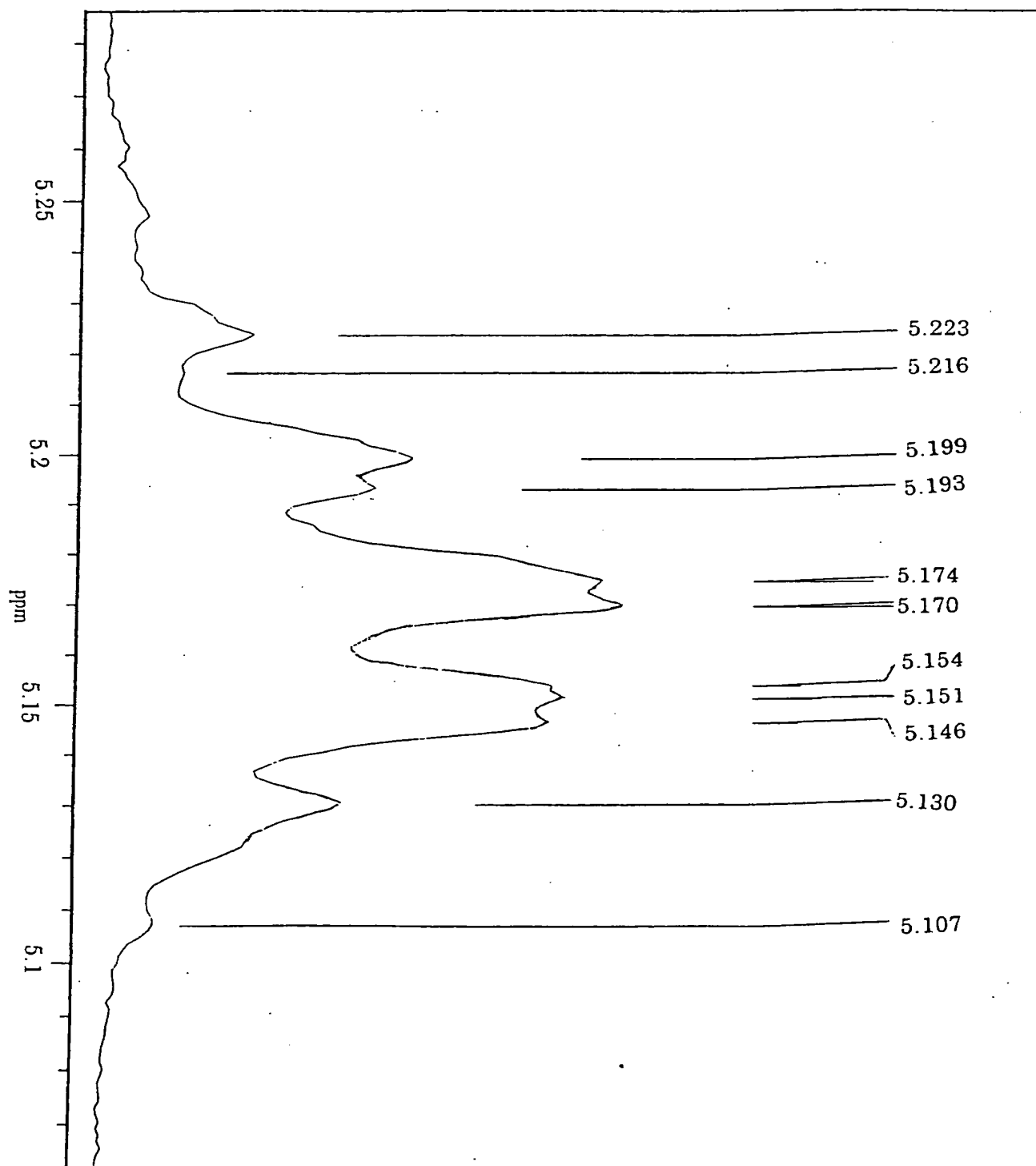


図4

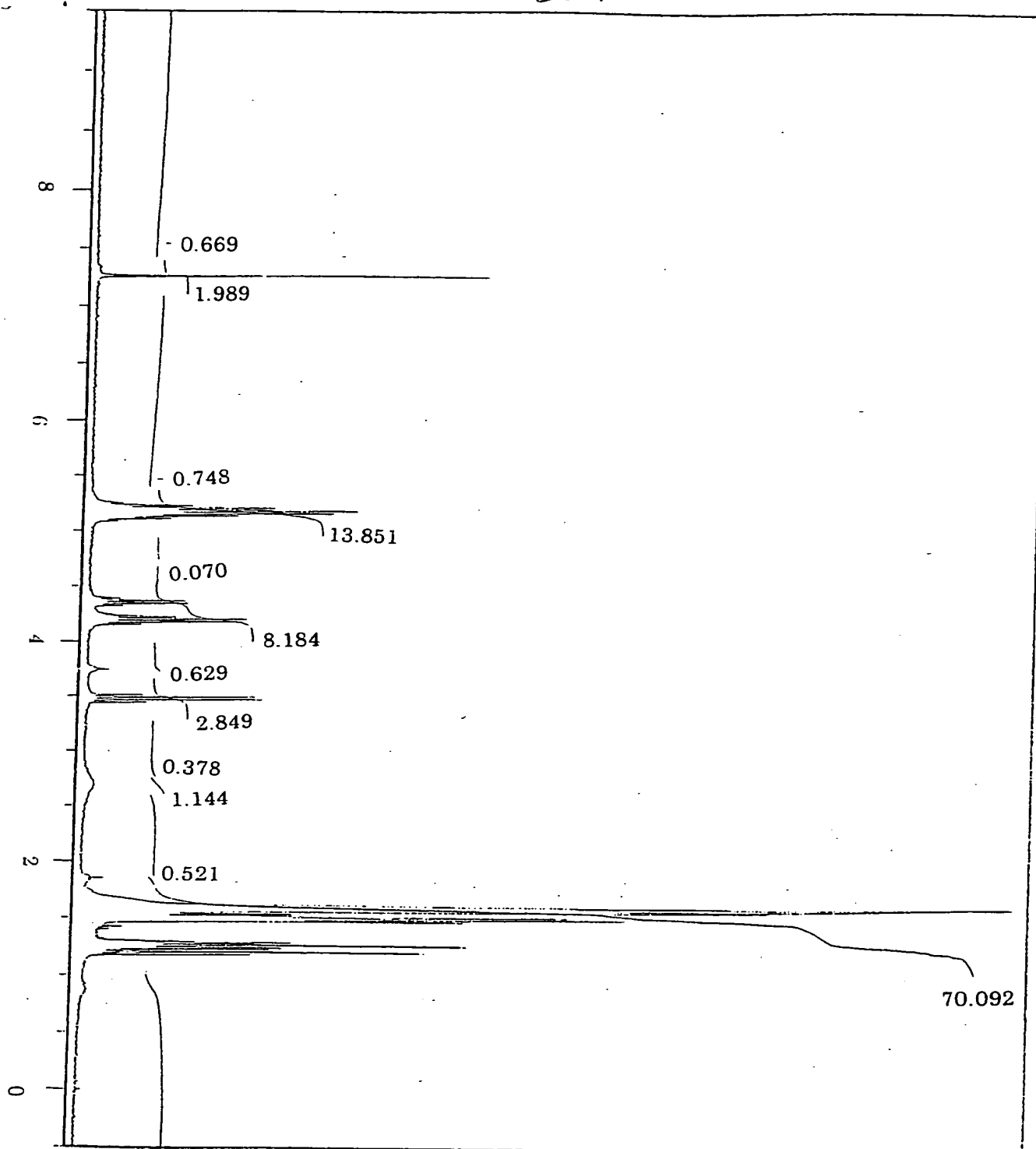


図5

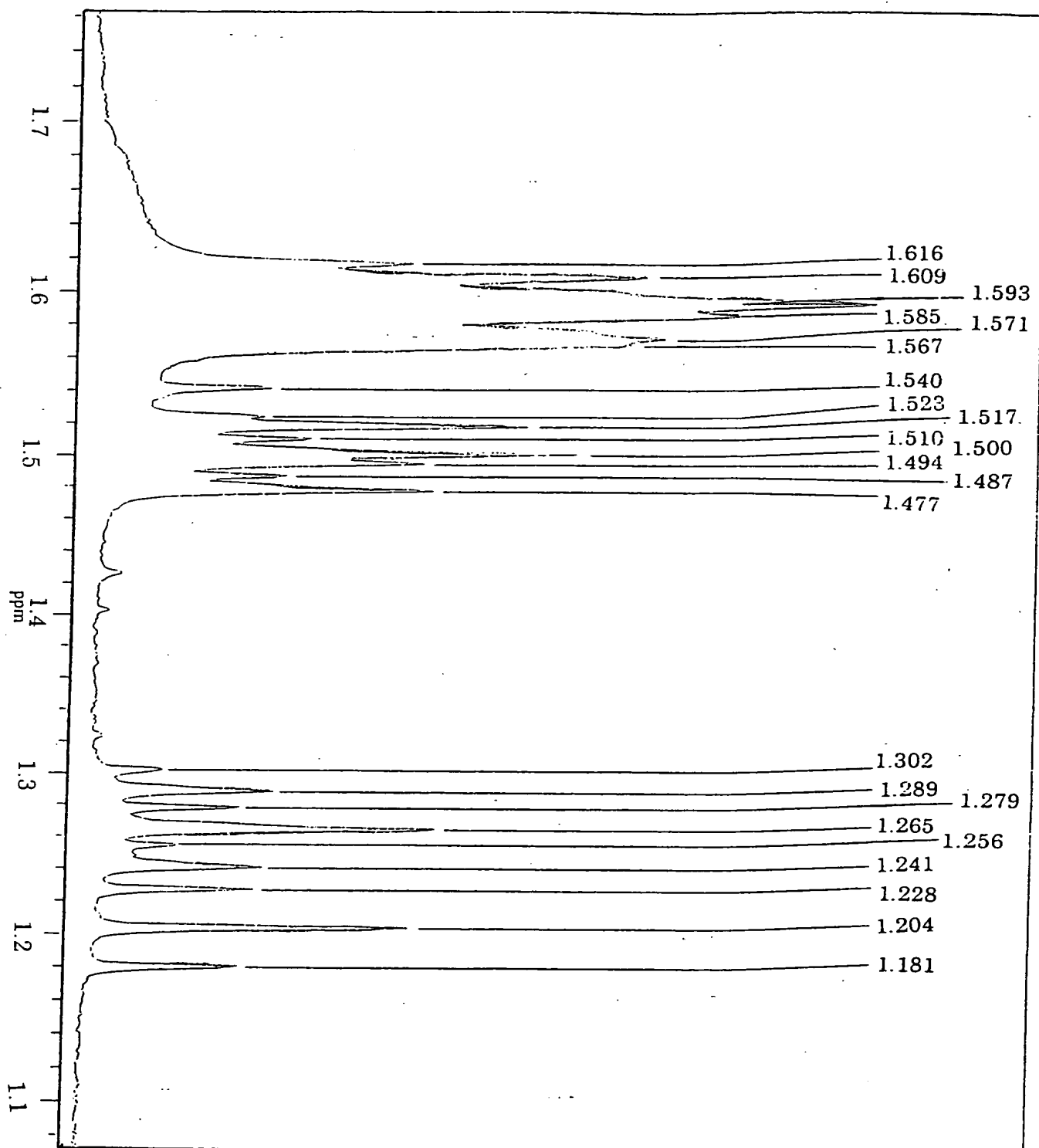


図6

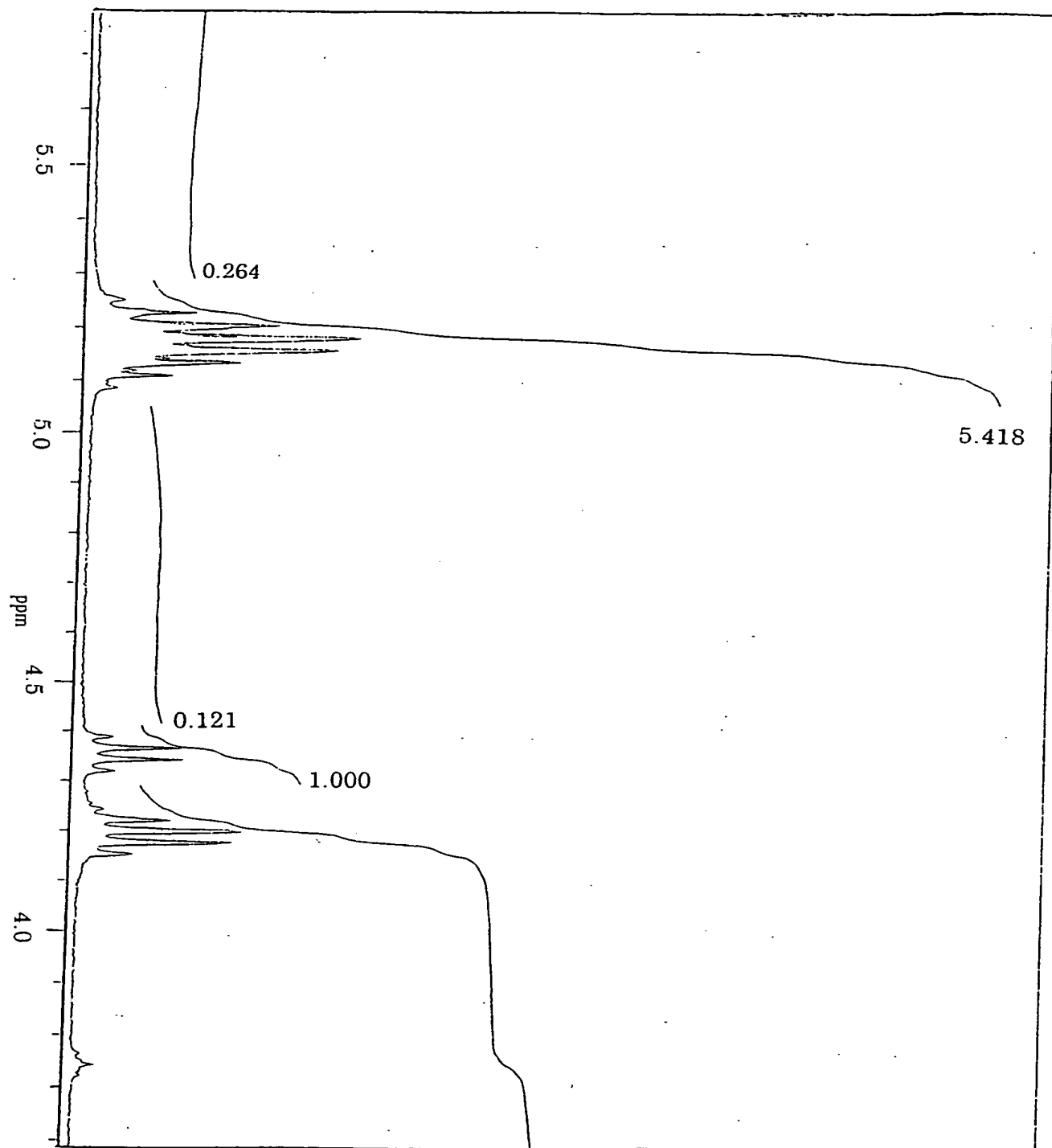


図 7

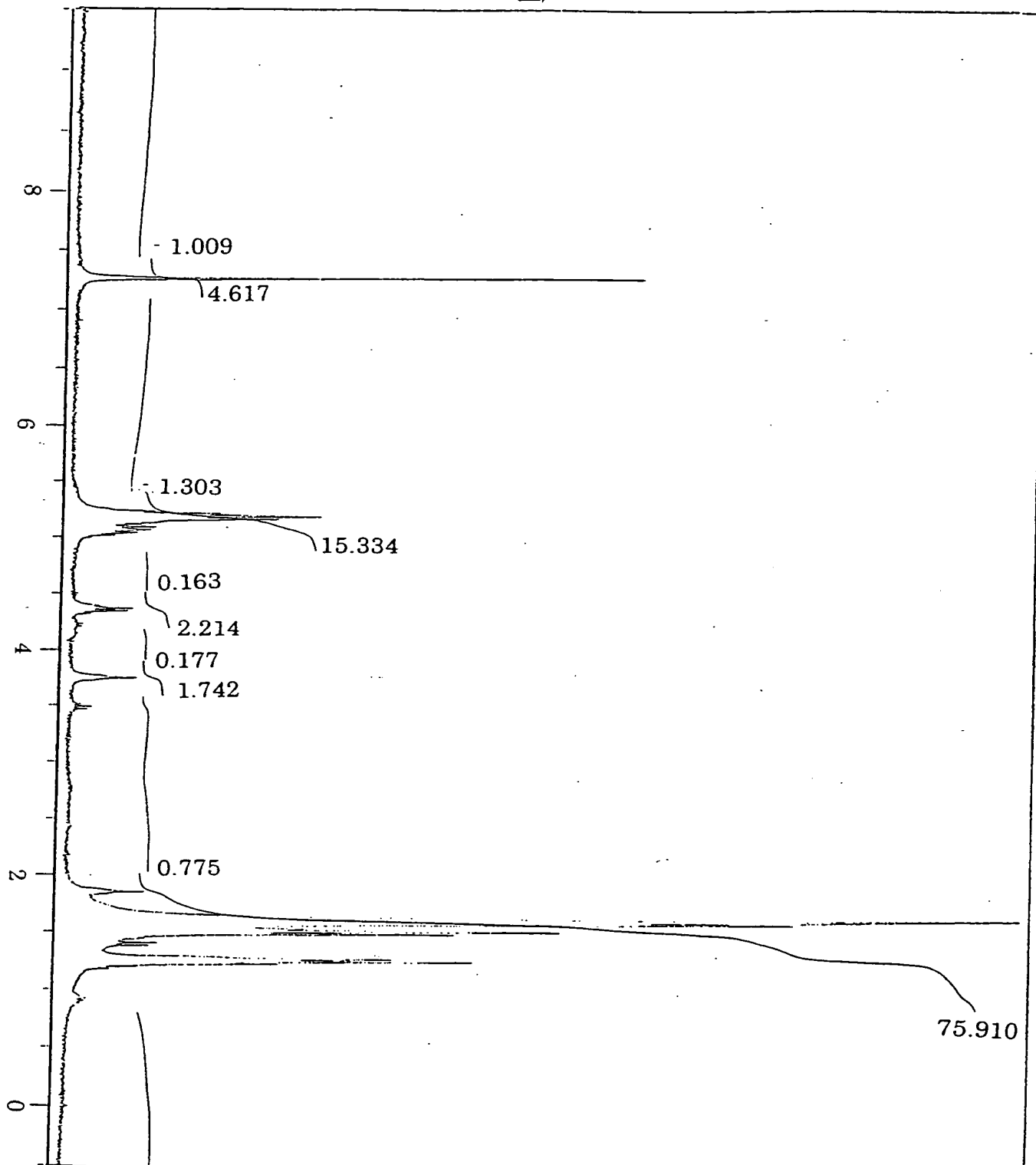
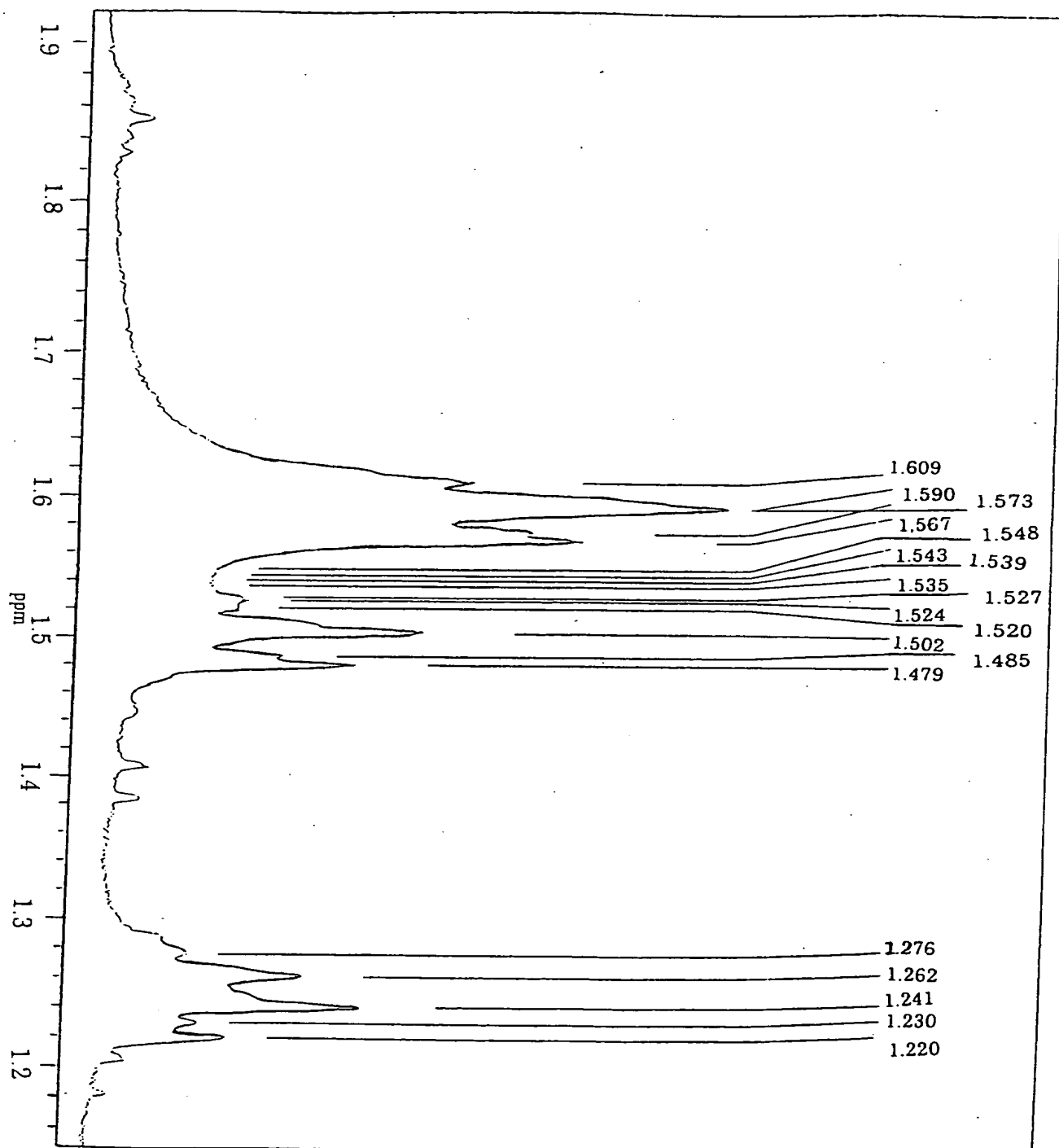
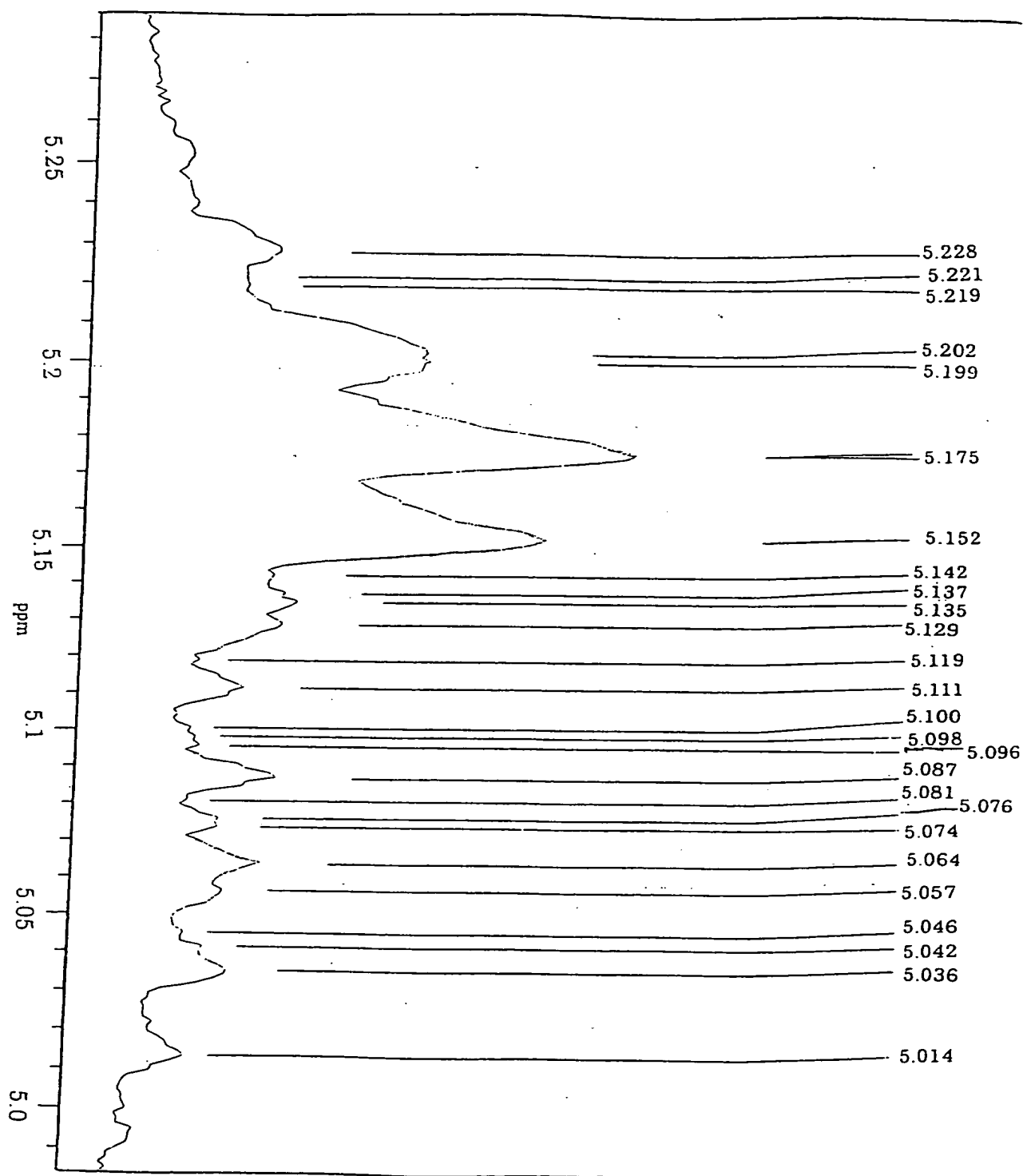


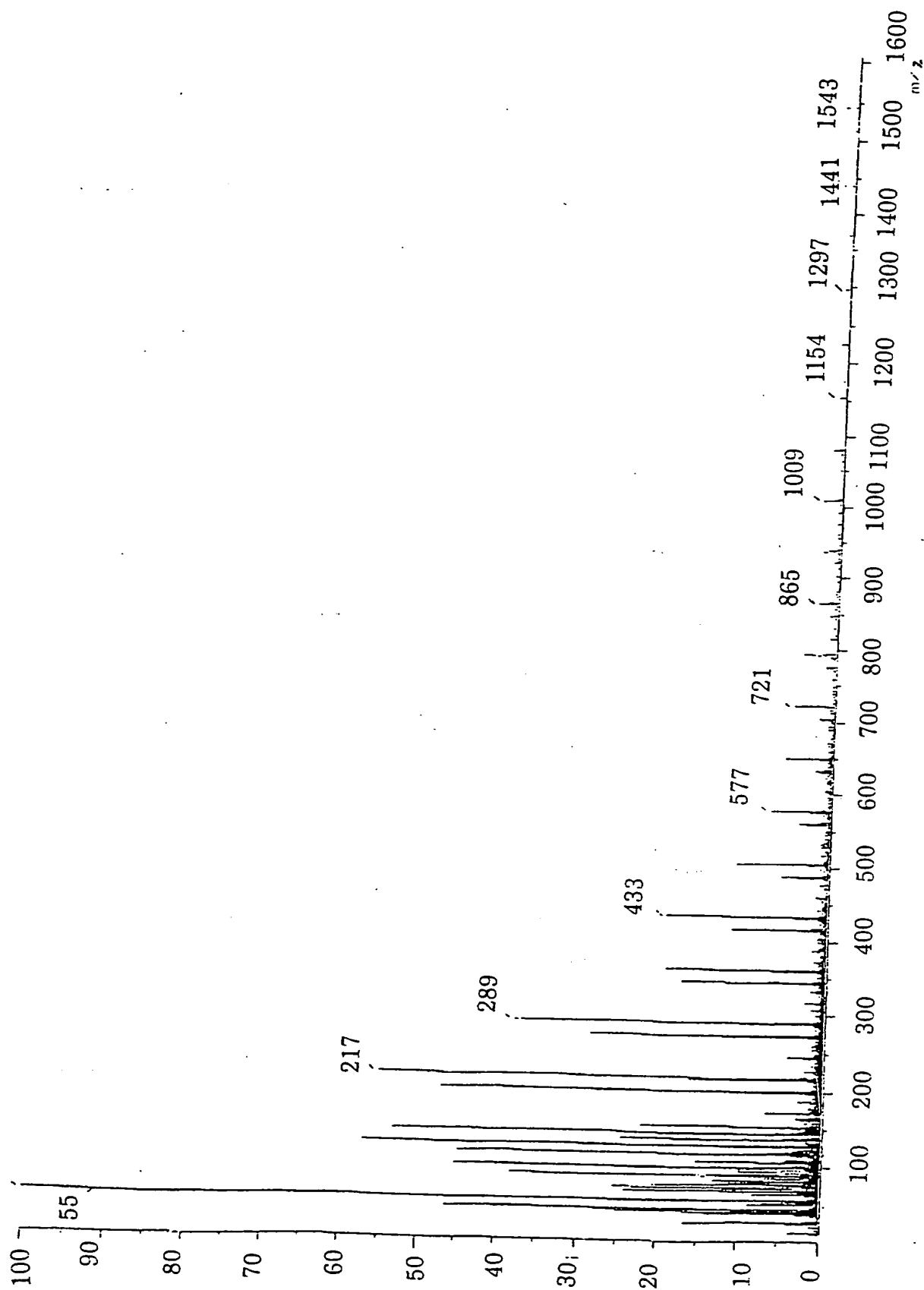
図 8



9

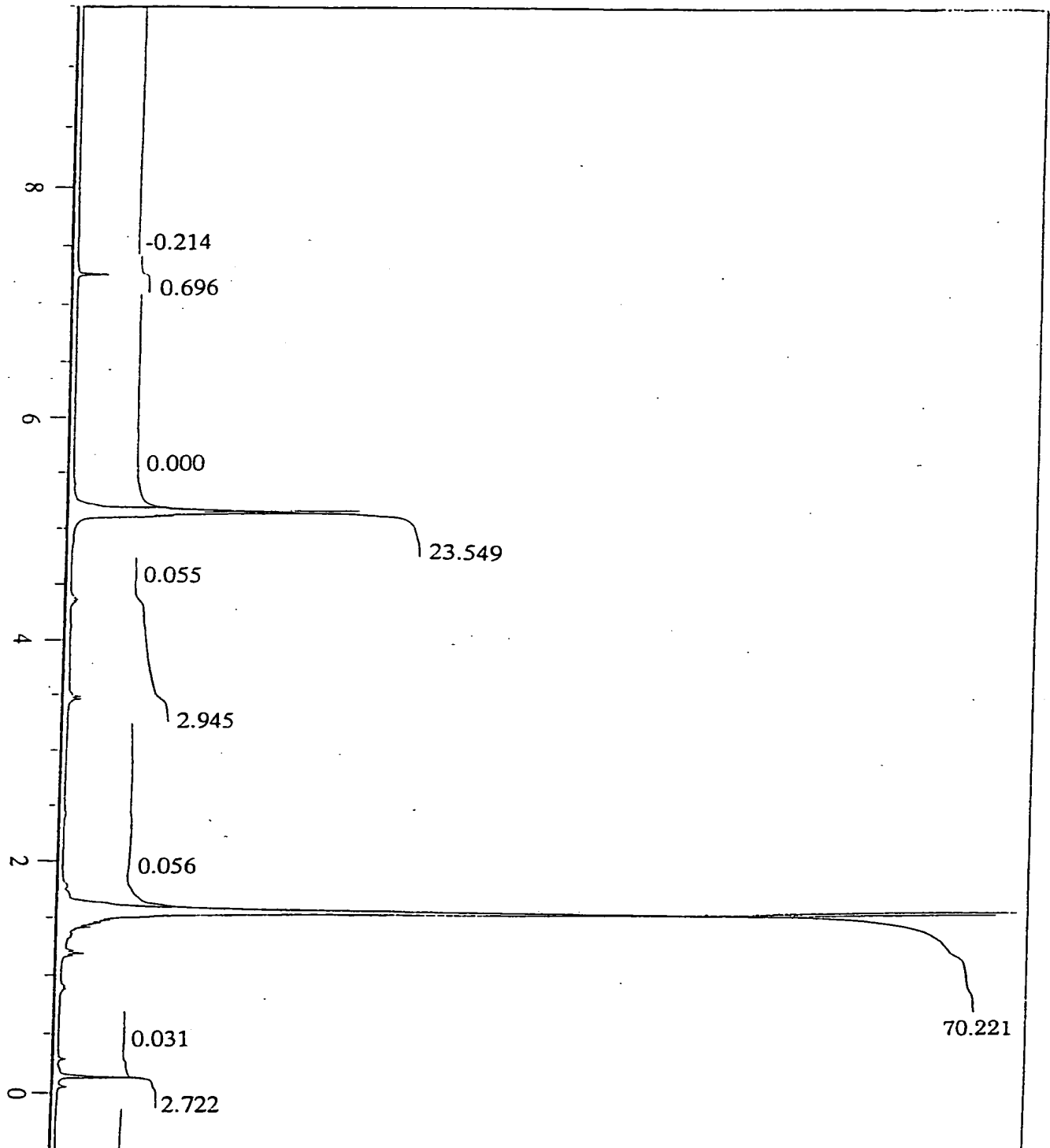


10

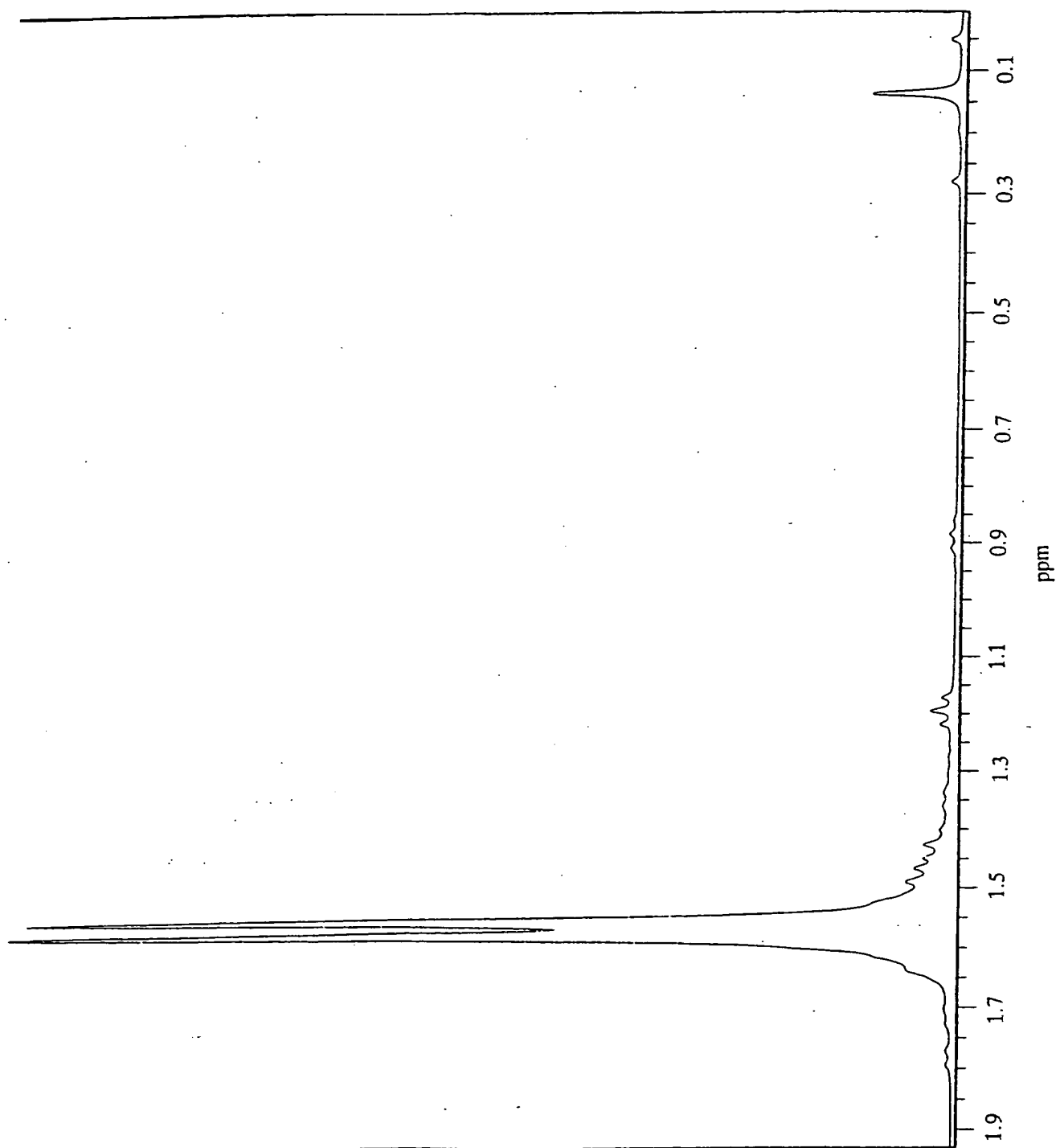


10/31

11 //



12



12/31

13

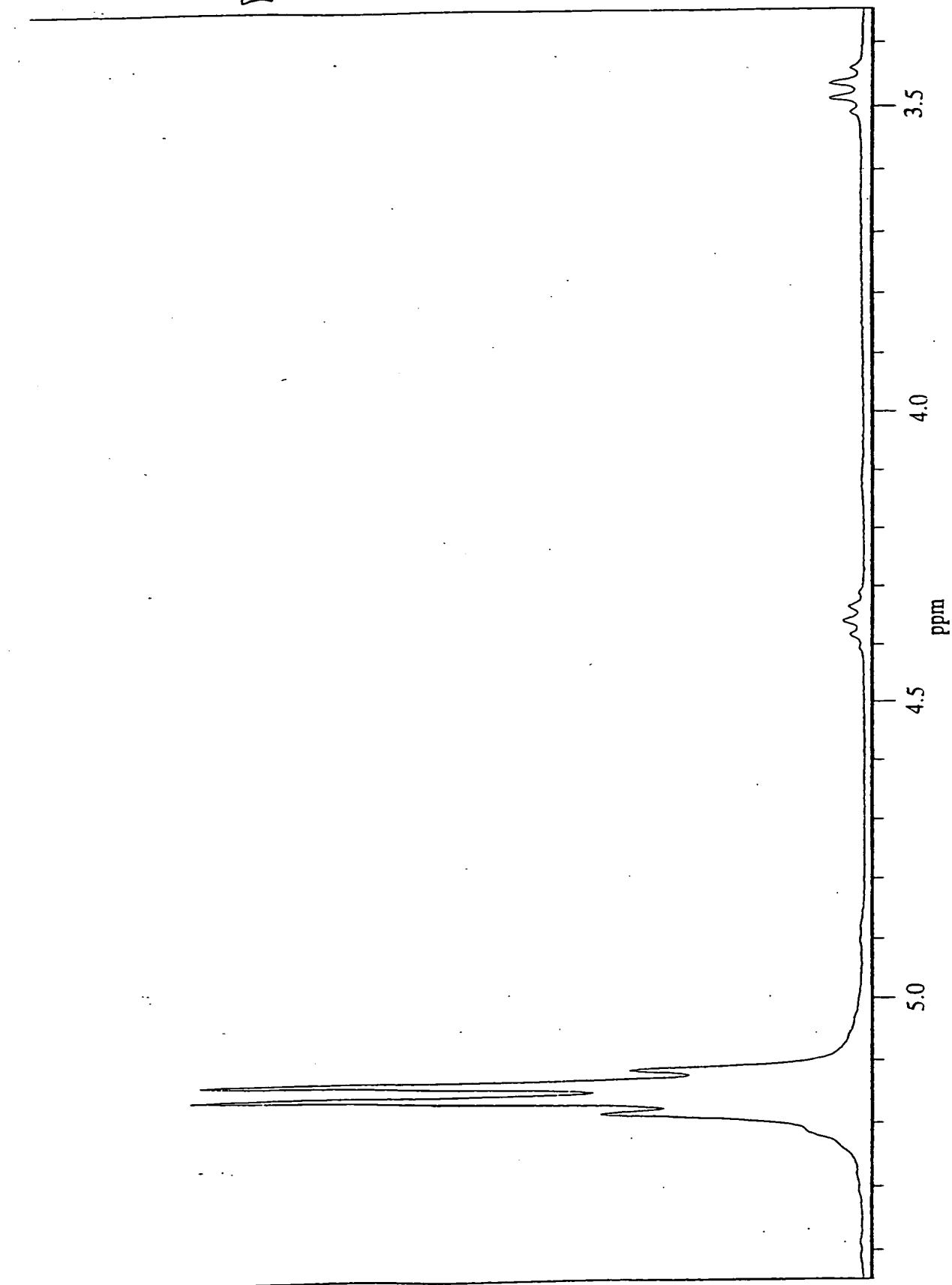


図14

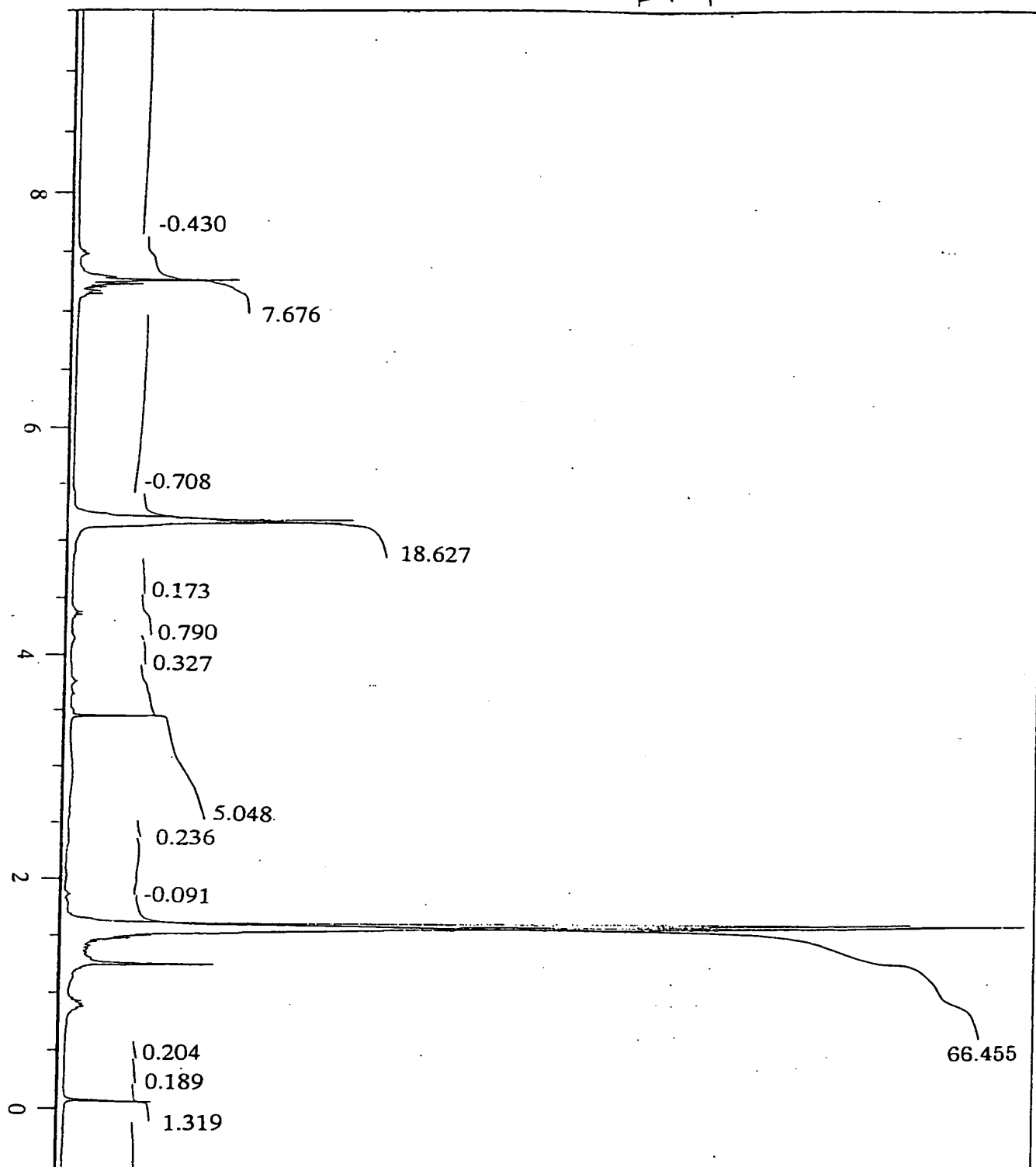
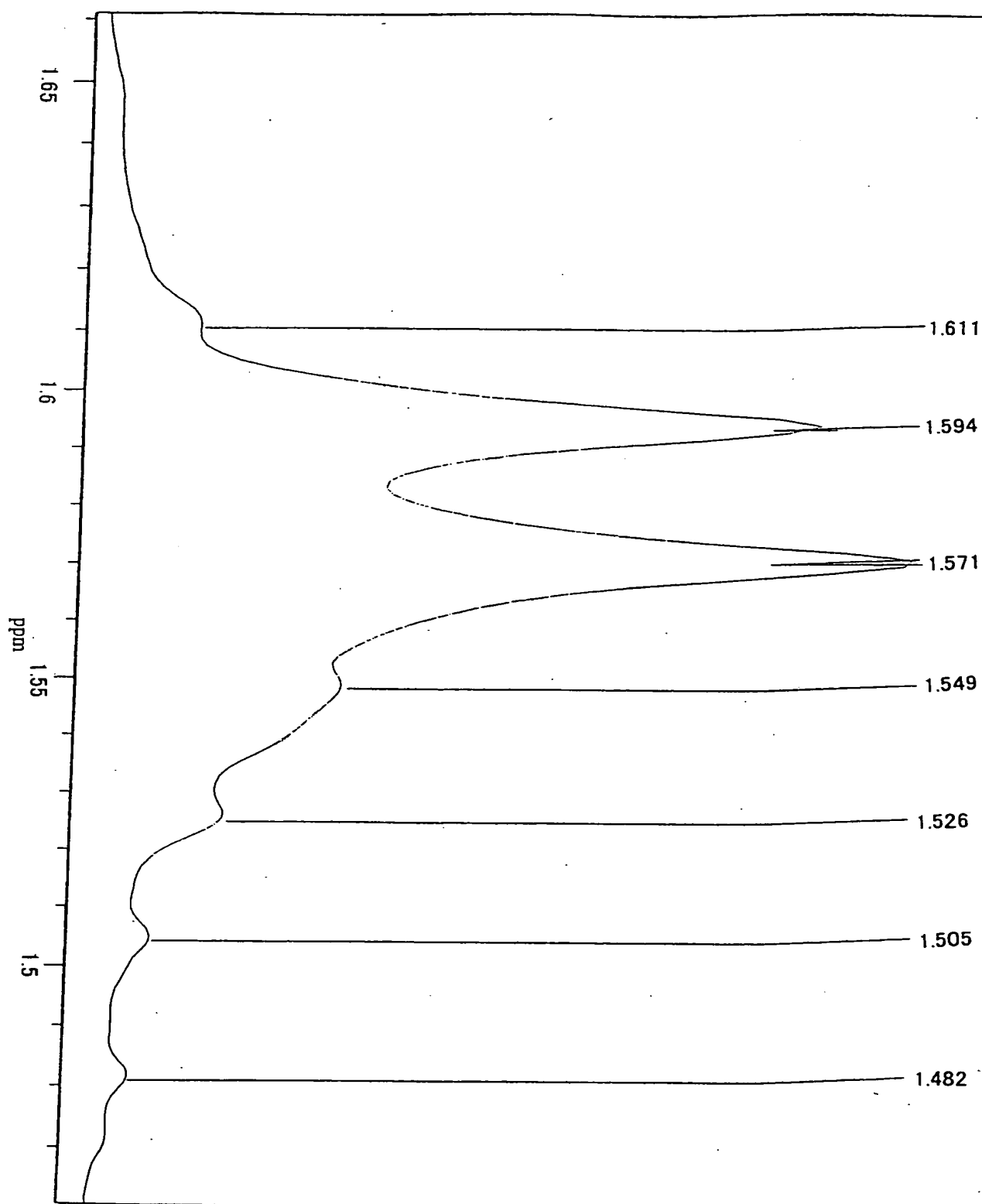


図 15



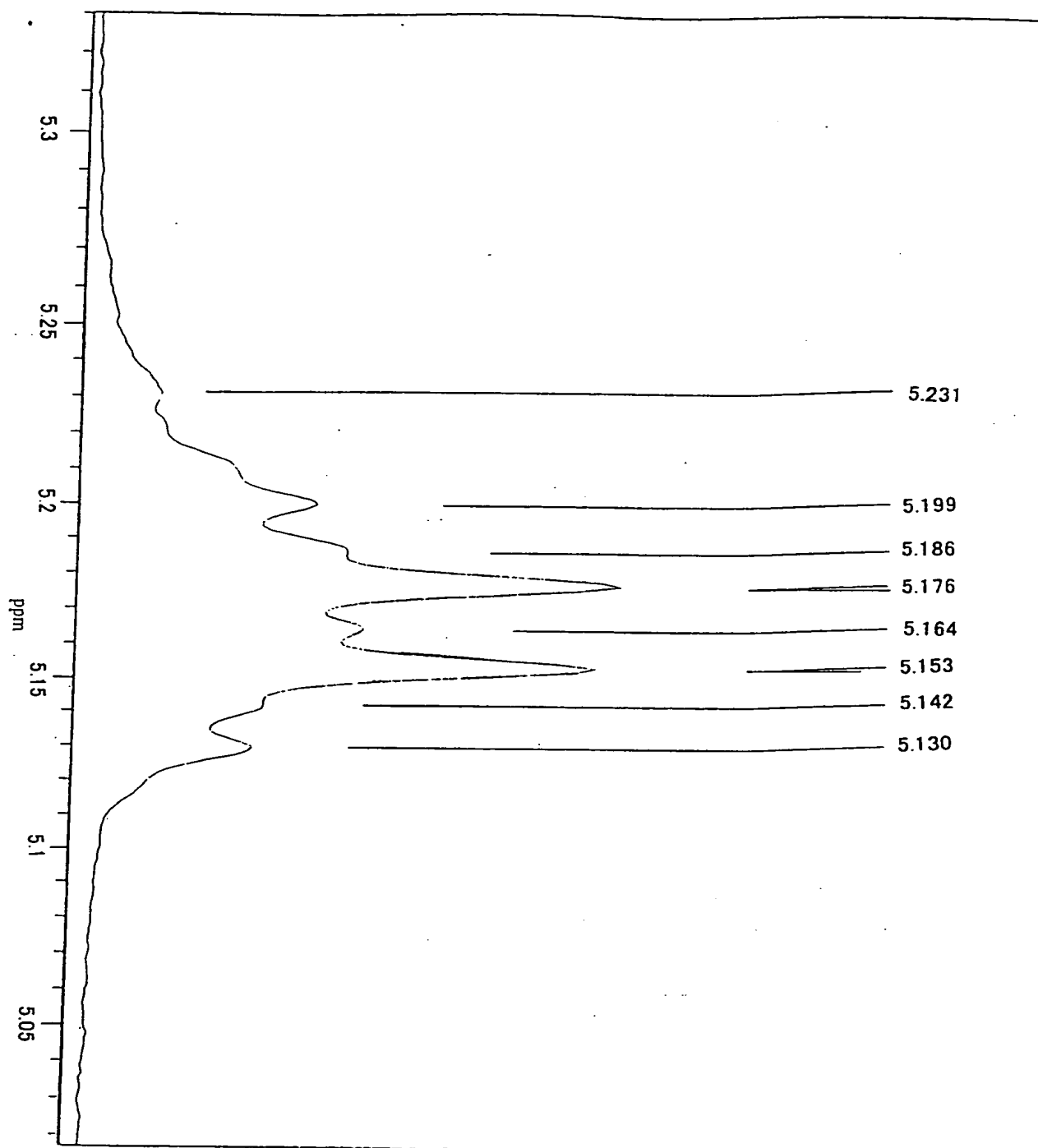
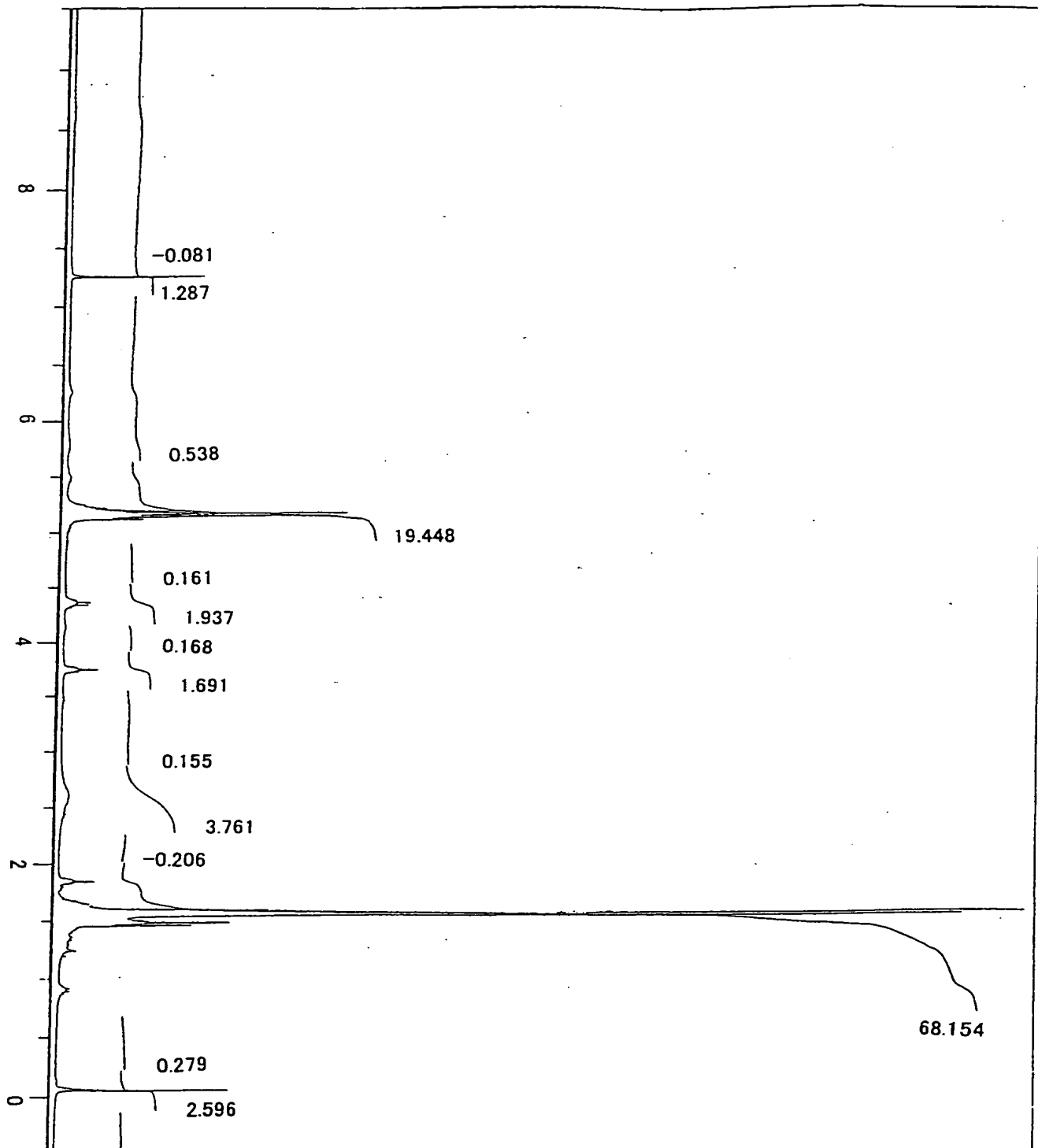


図16

図 17



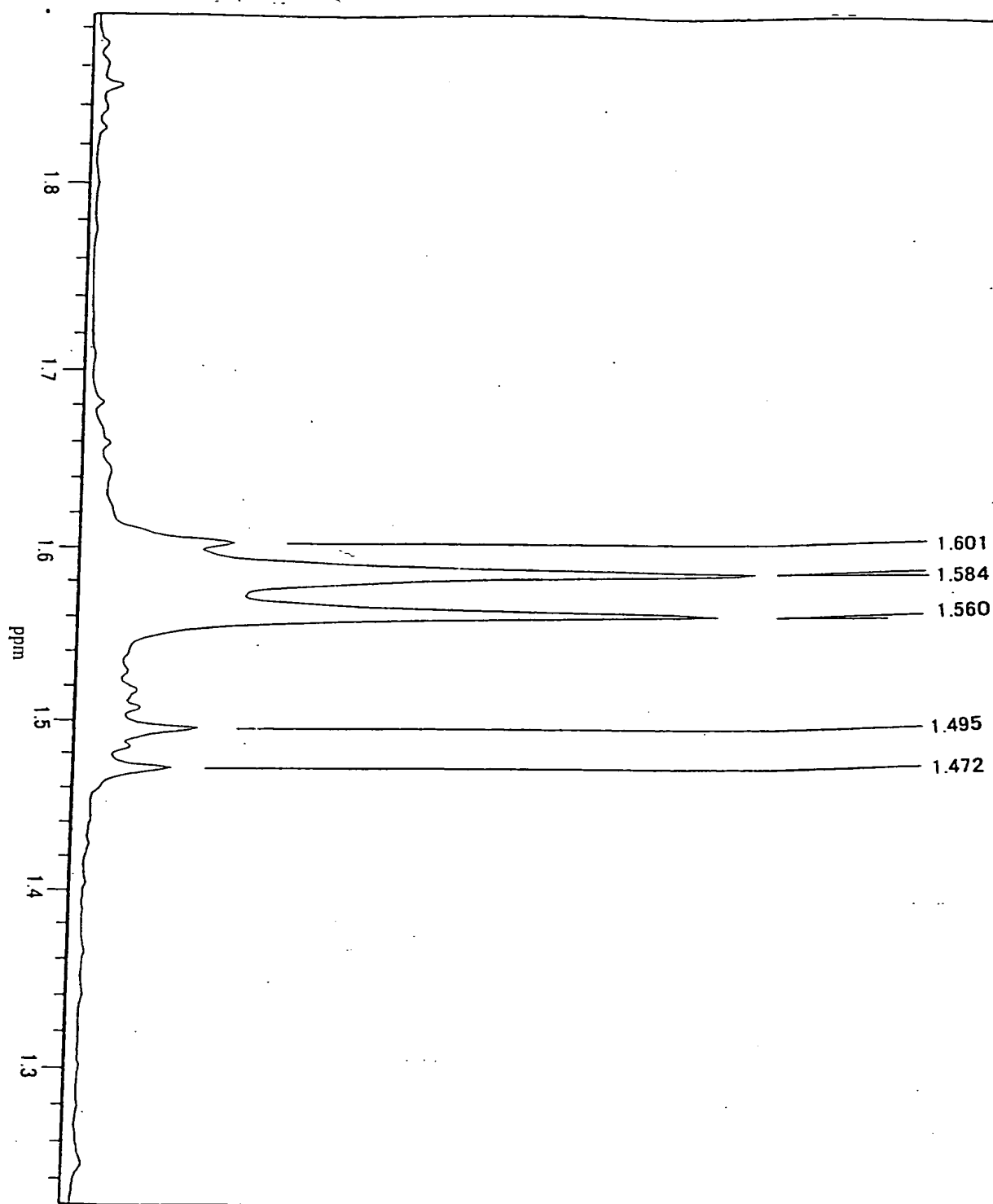


図 18

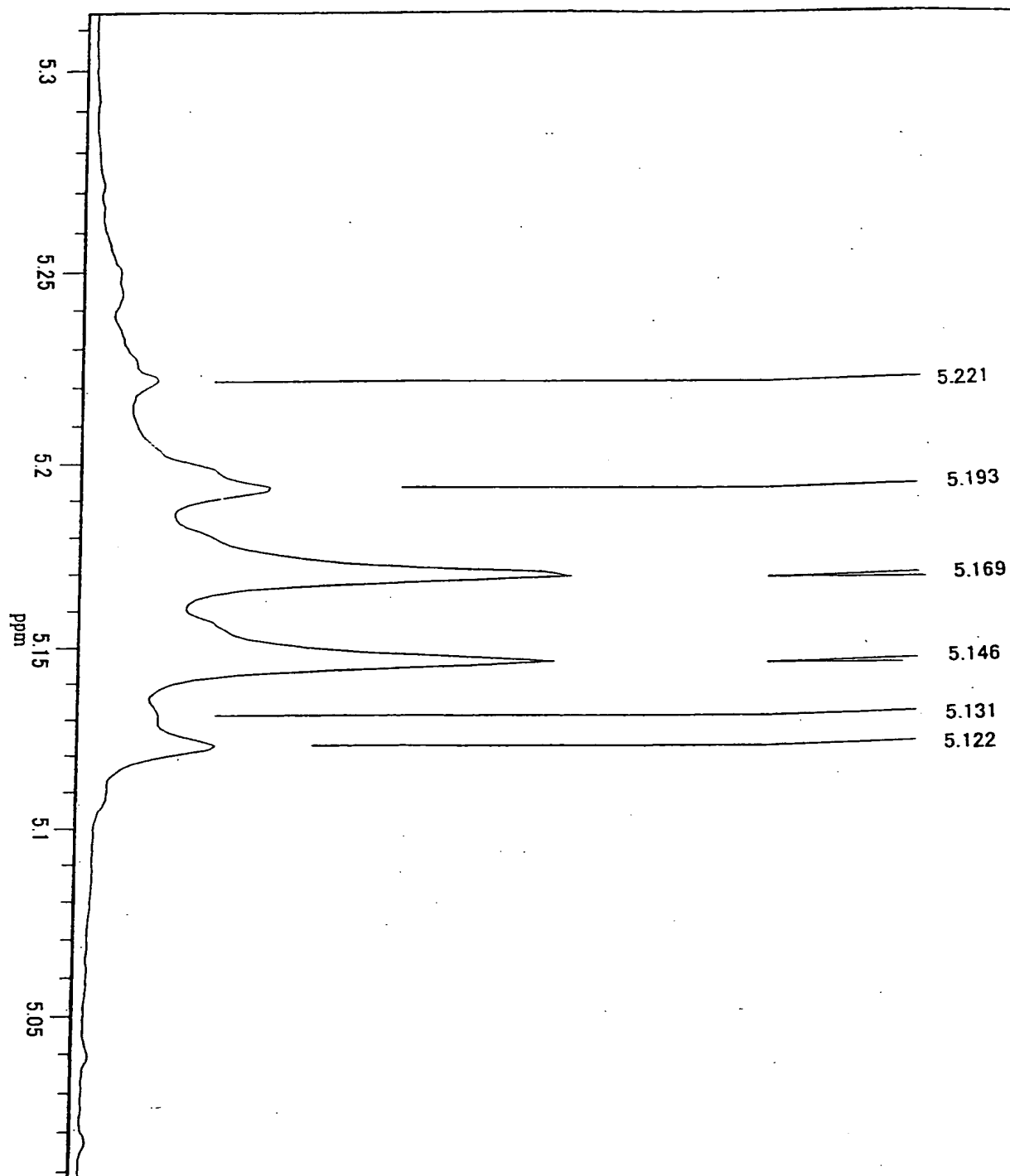
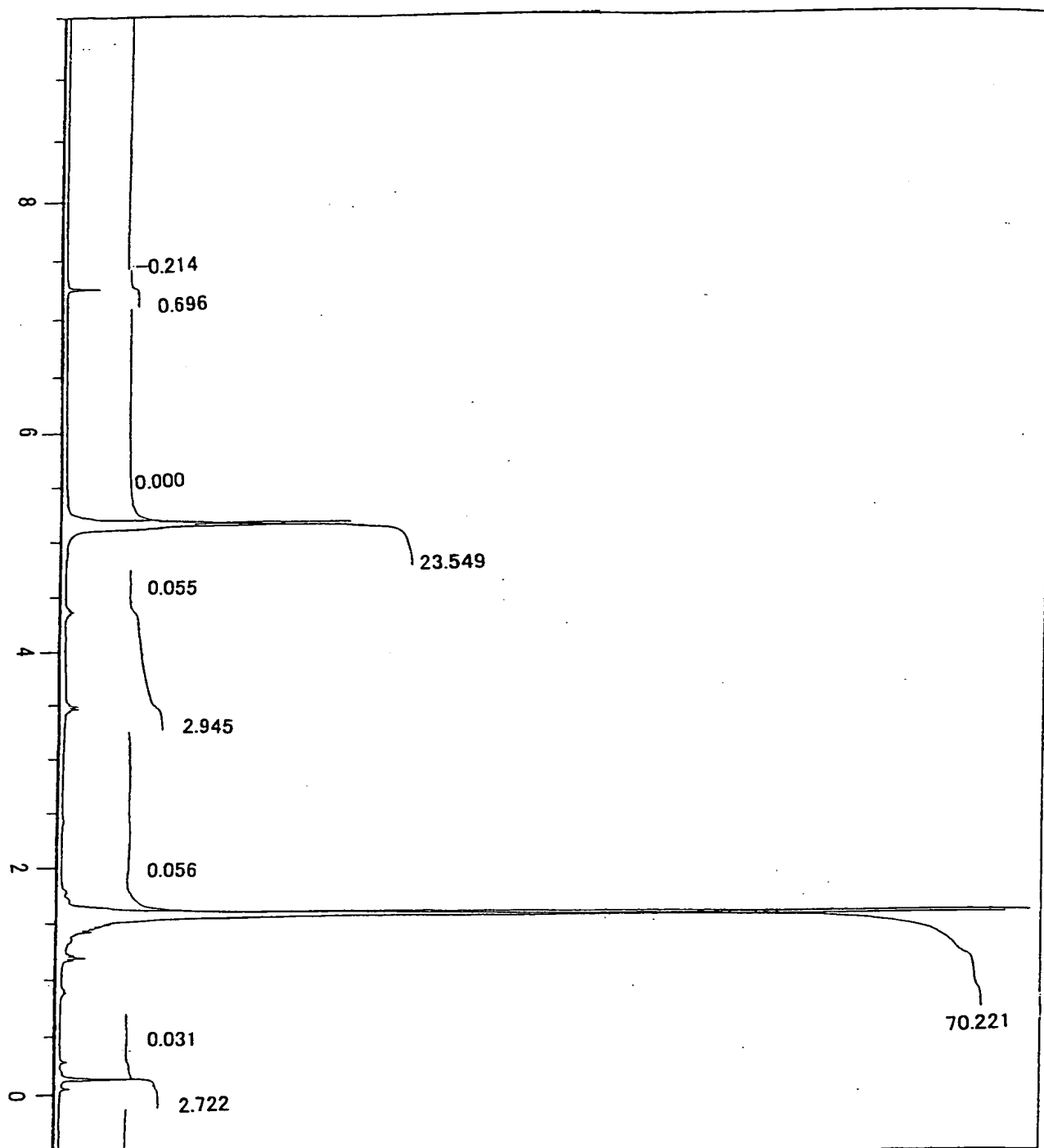
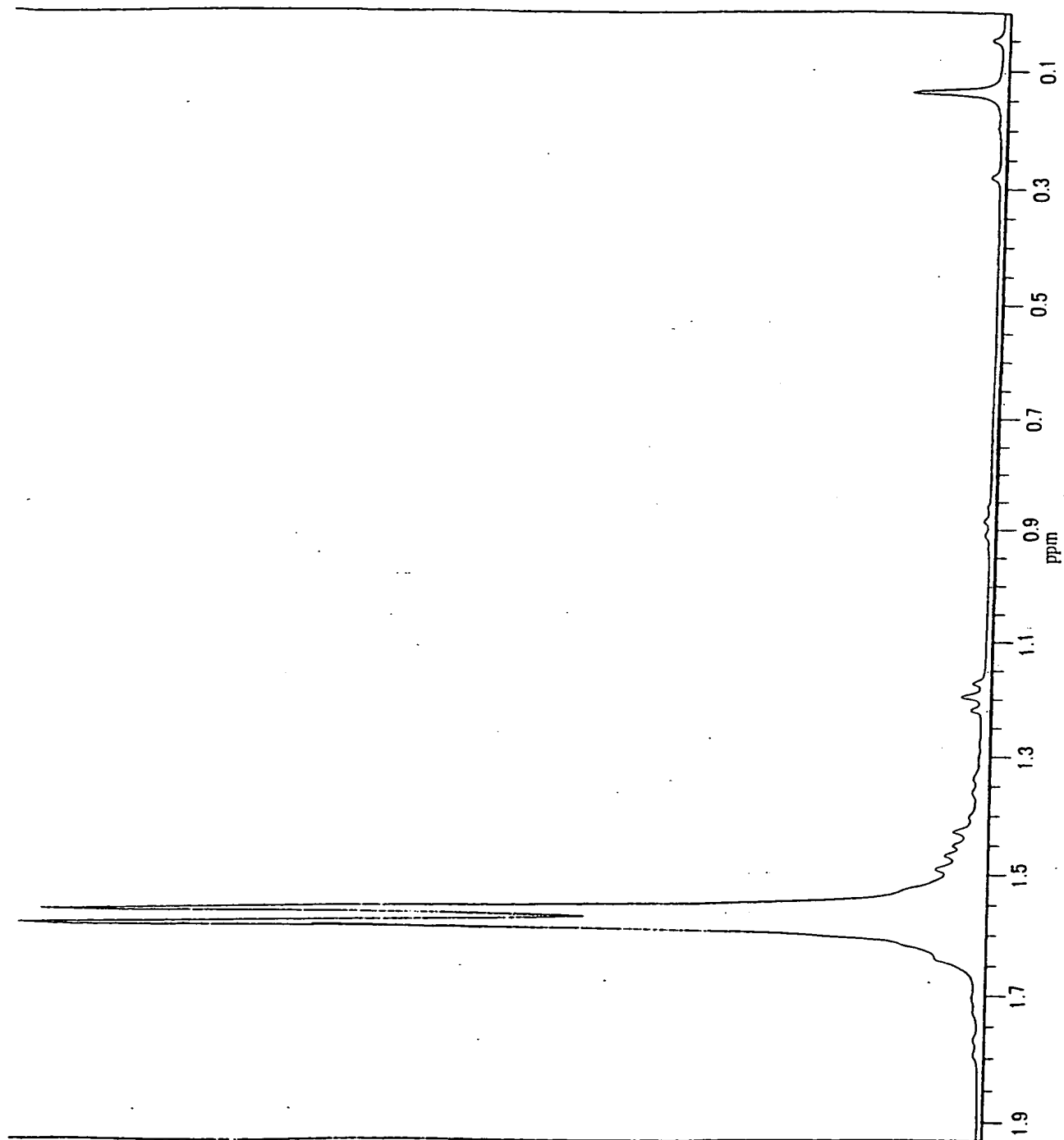


図19



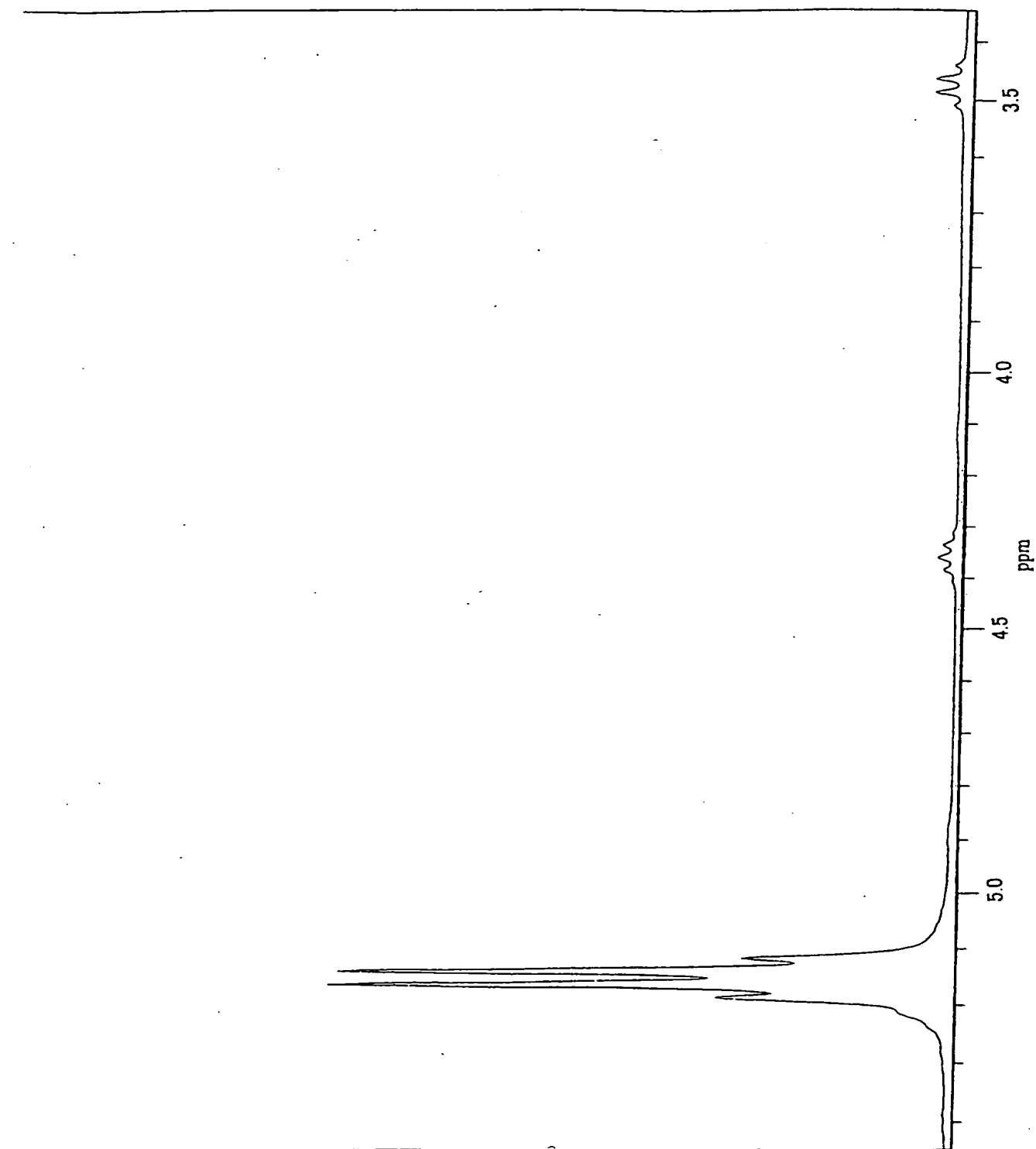
15/20

[21]



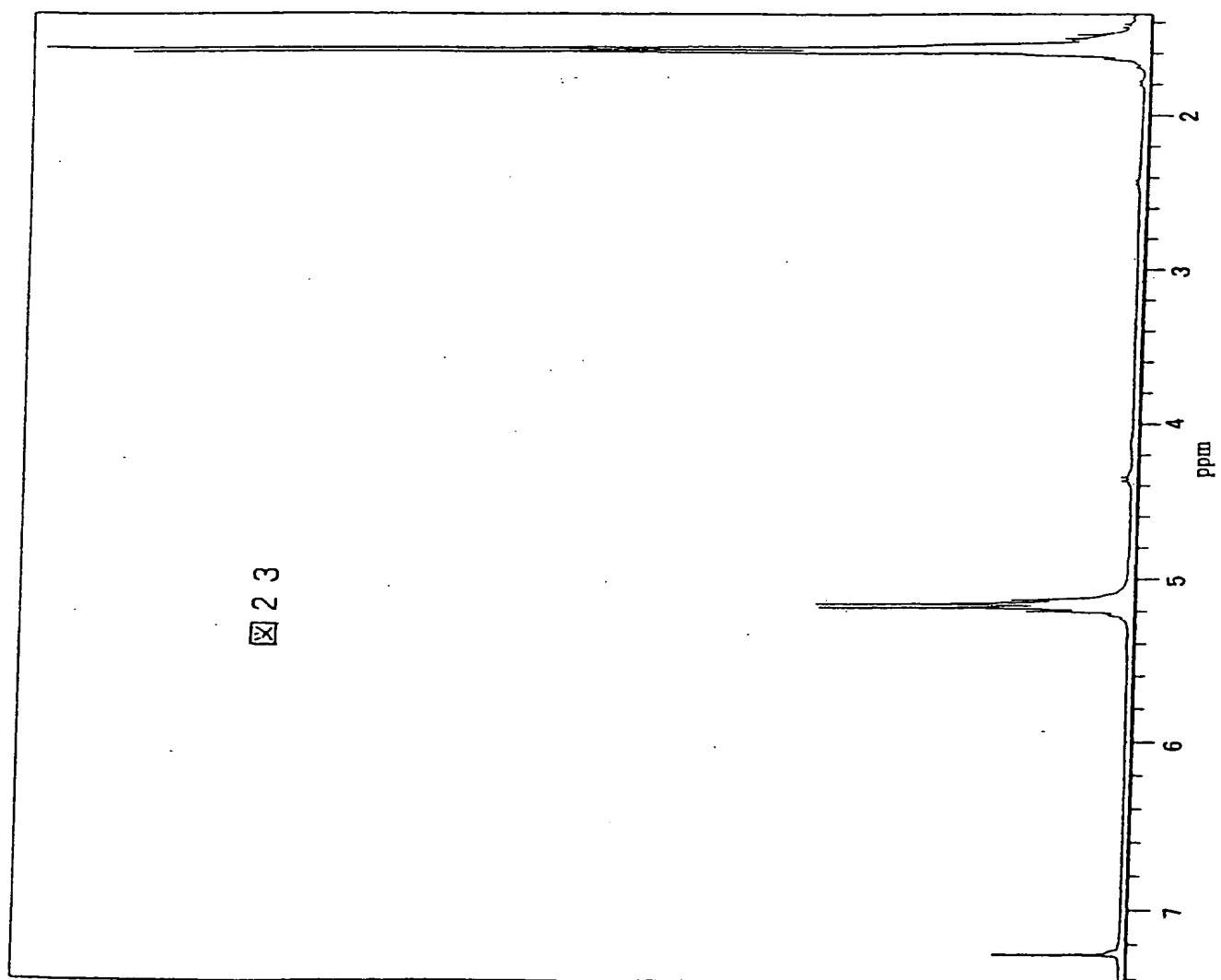
21/31

22



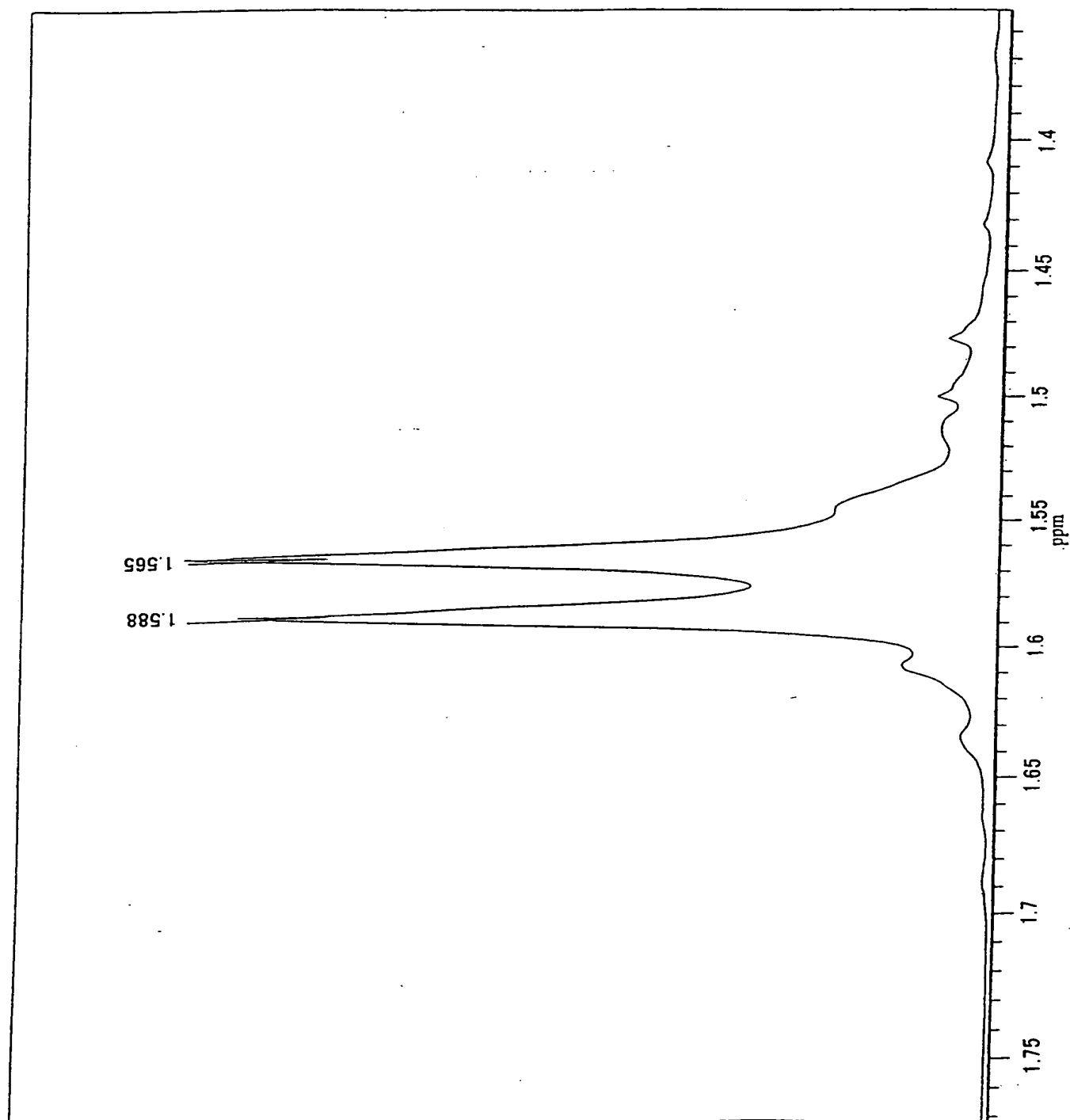
22/31

図 23



23/31

図 24



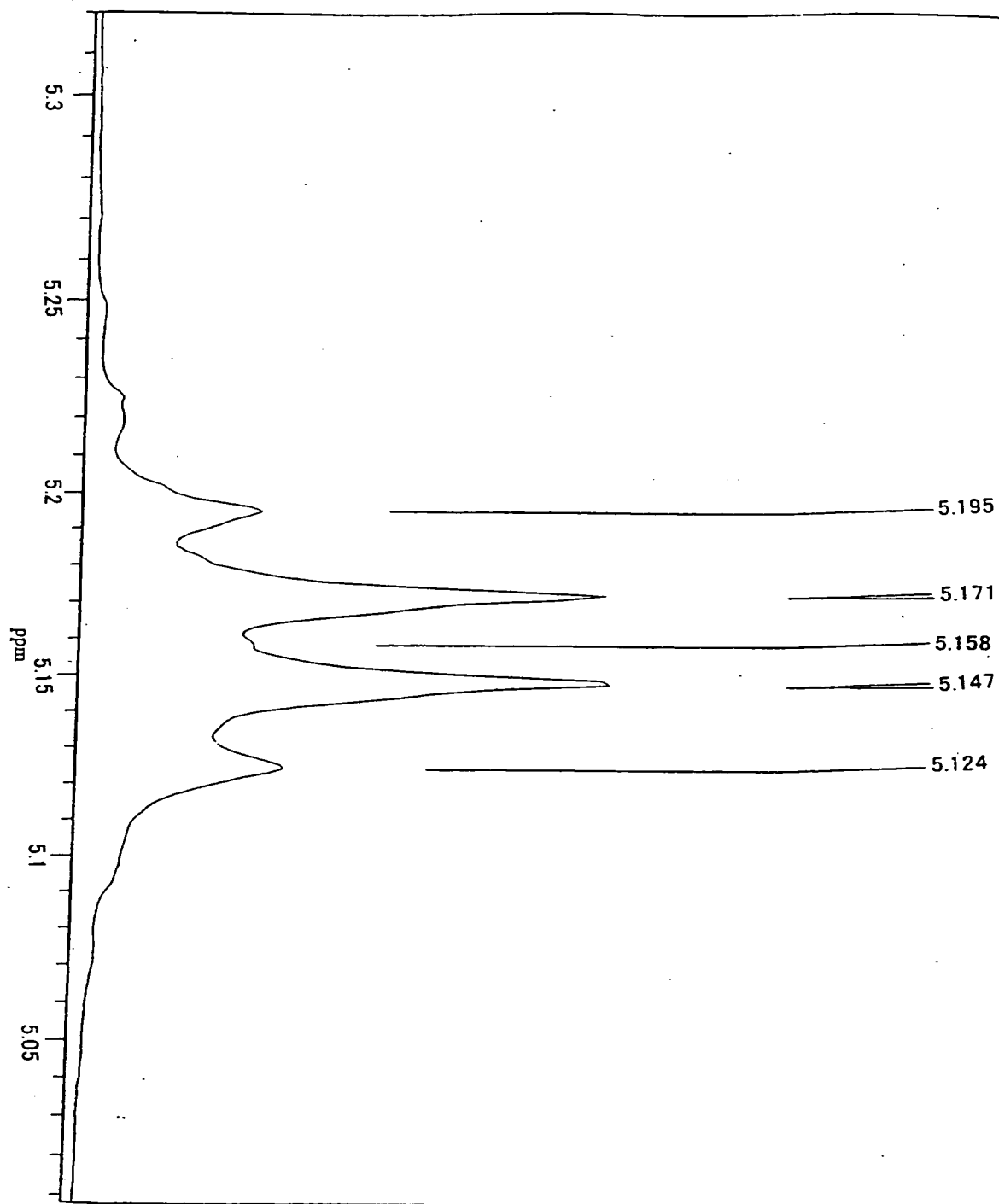


図25

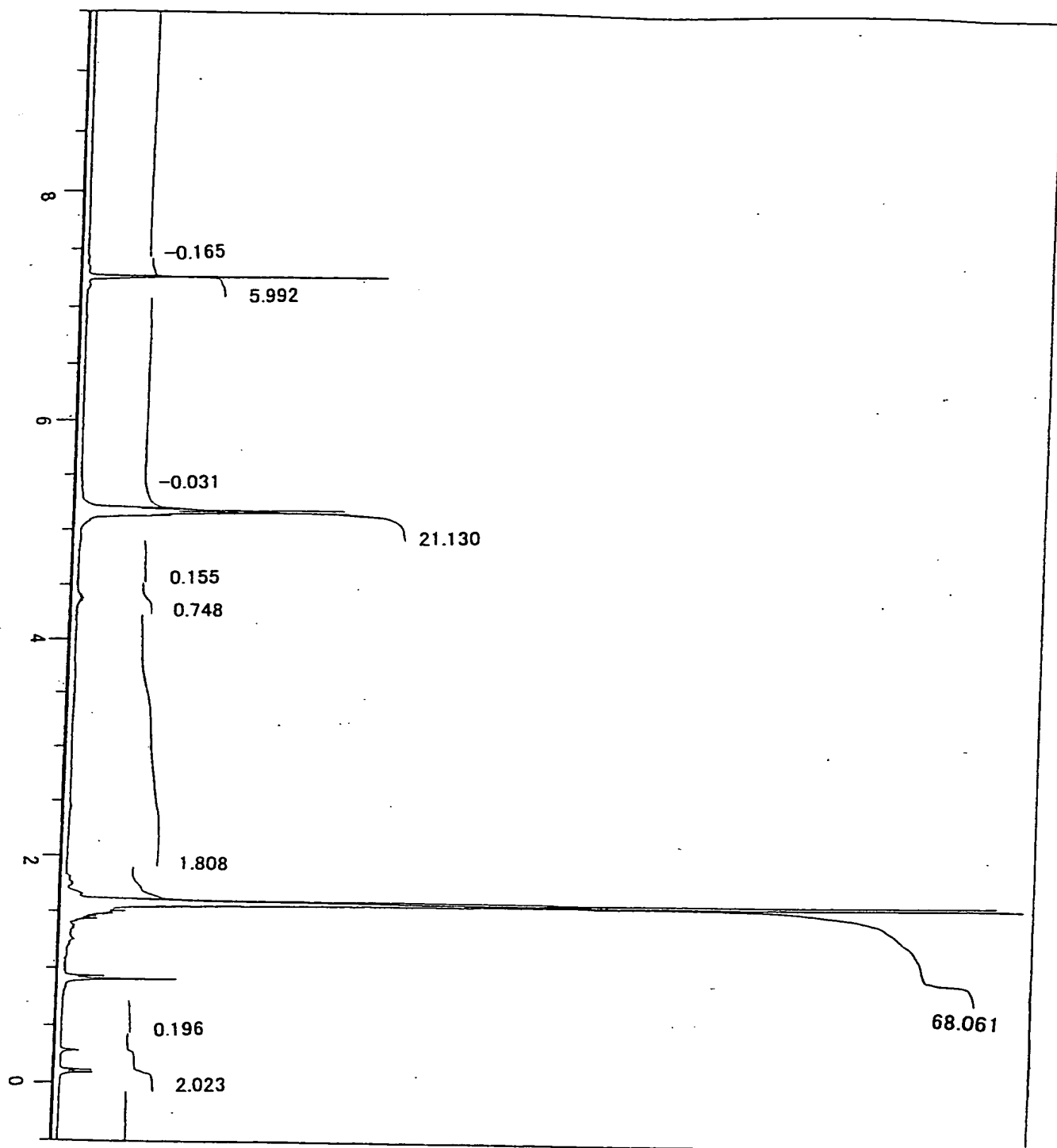
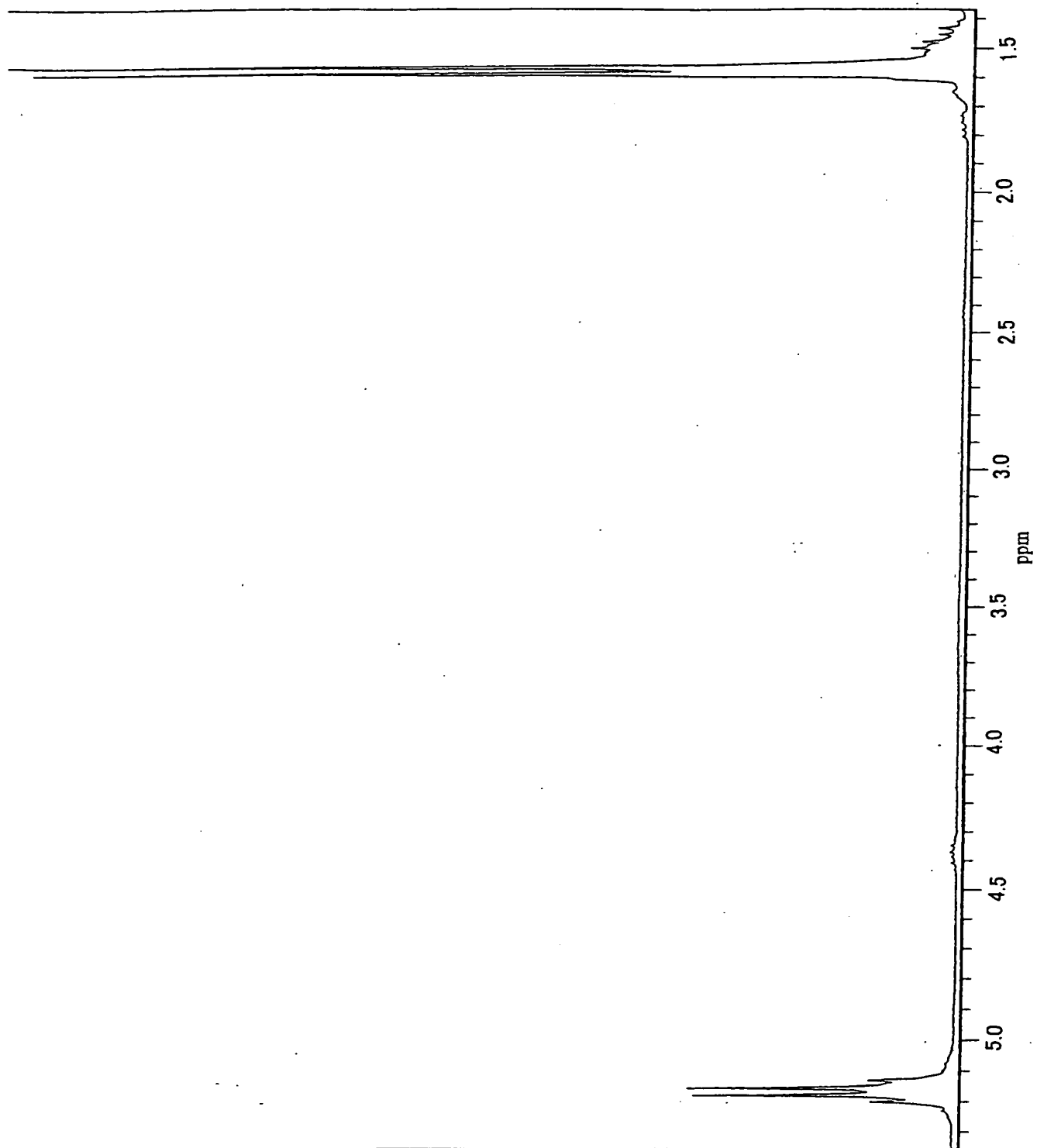
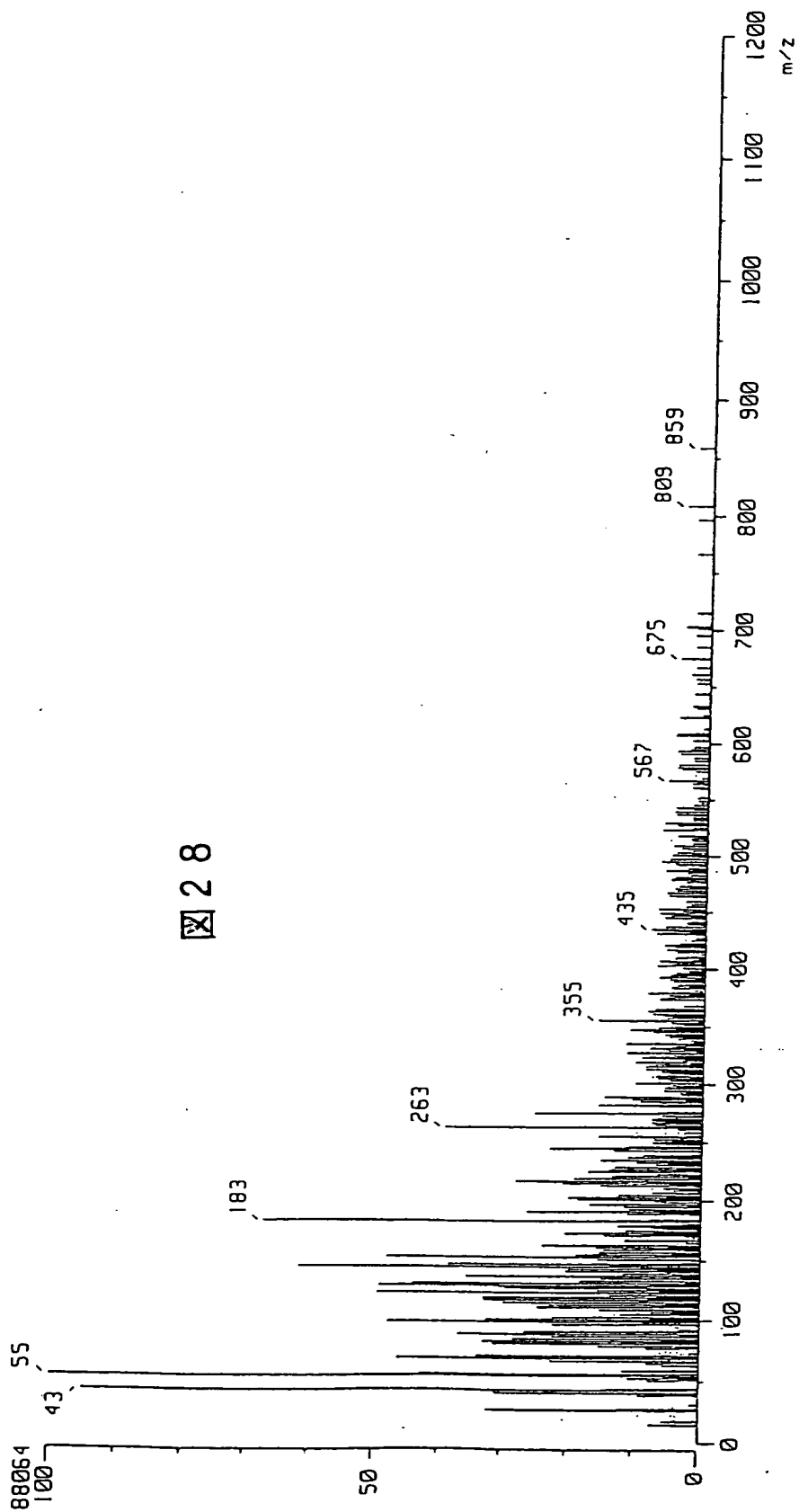


図 26

図 27



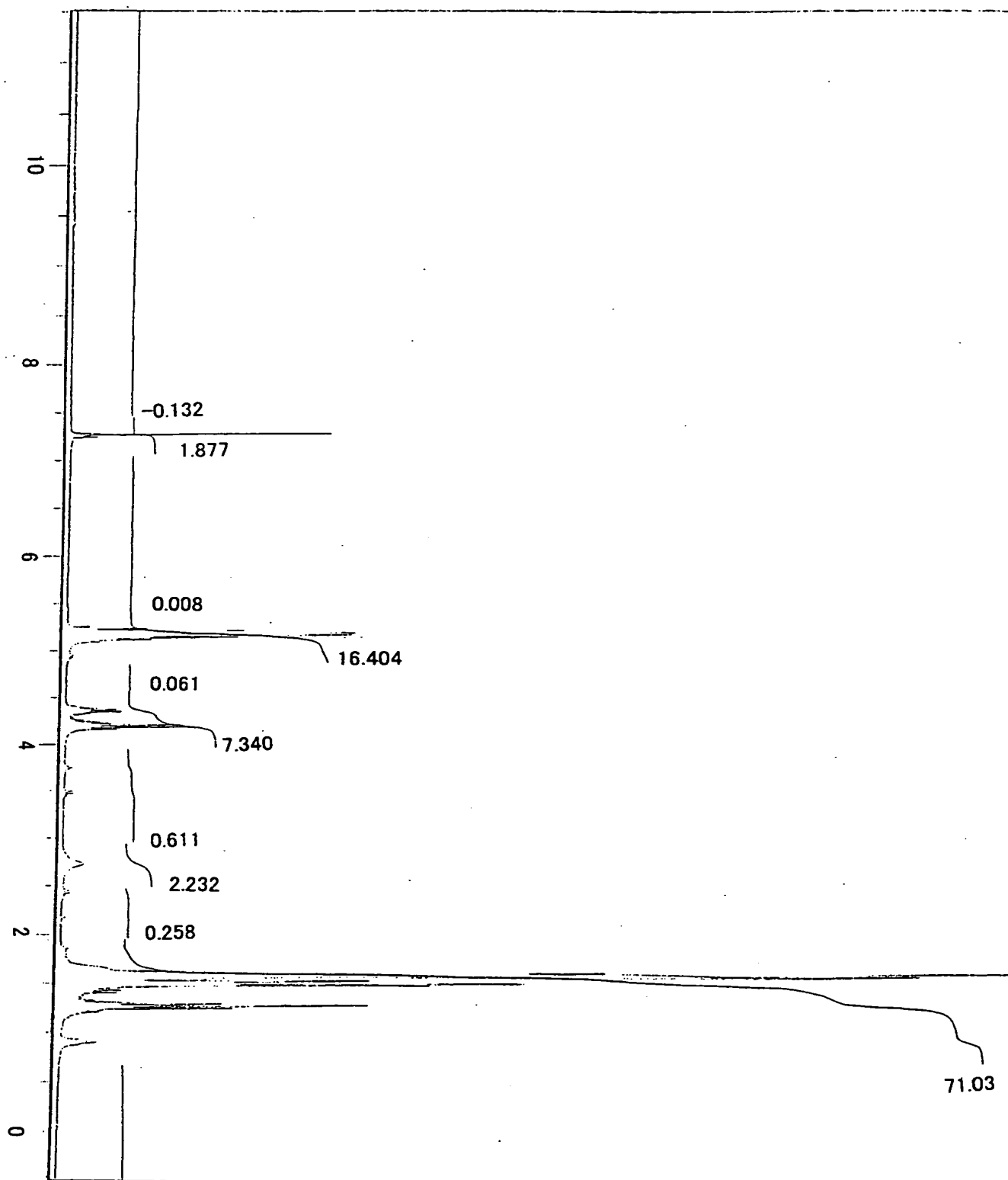
27/31



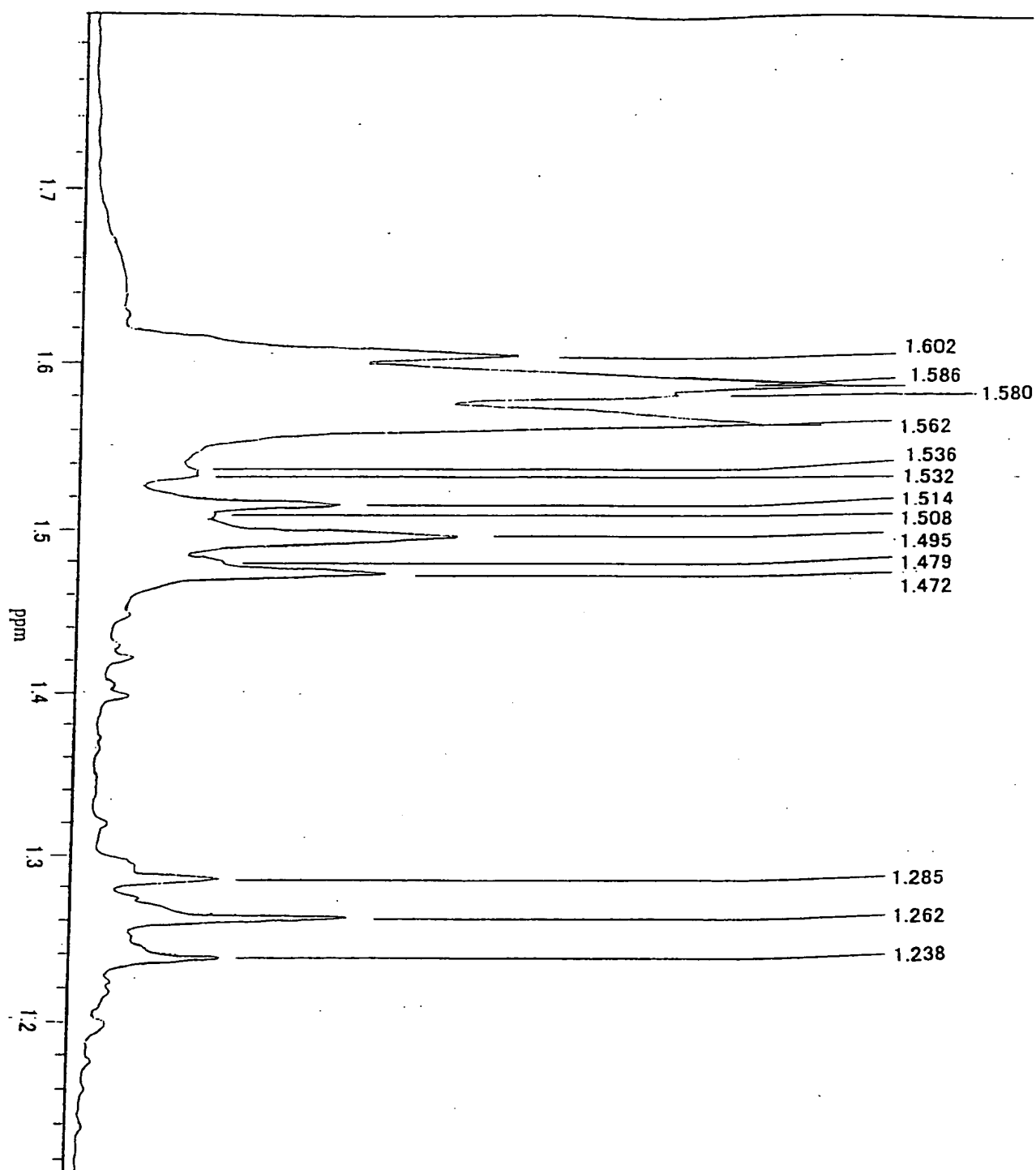
28

28

28/31



29



[30]

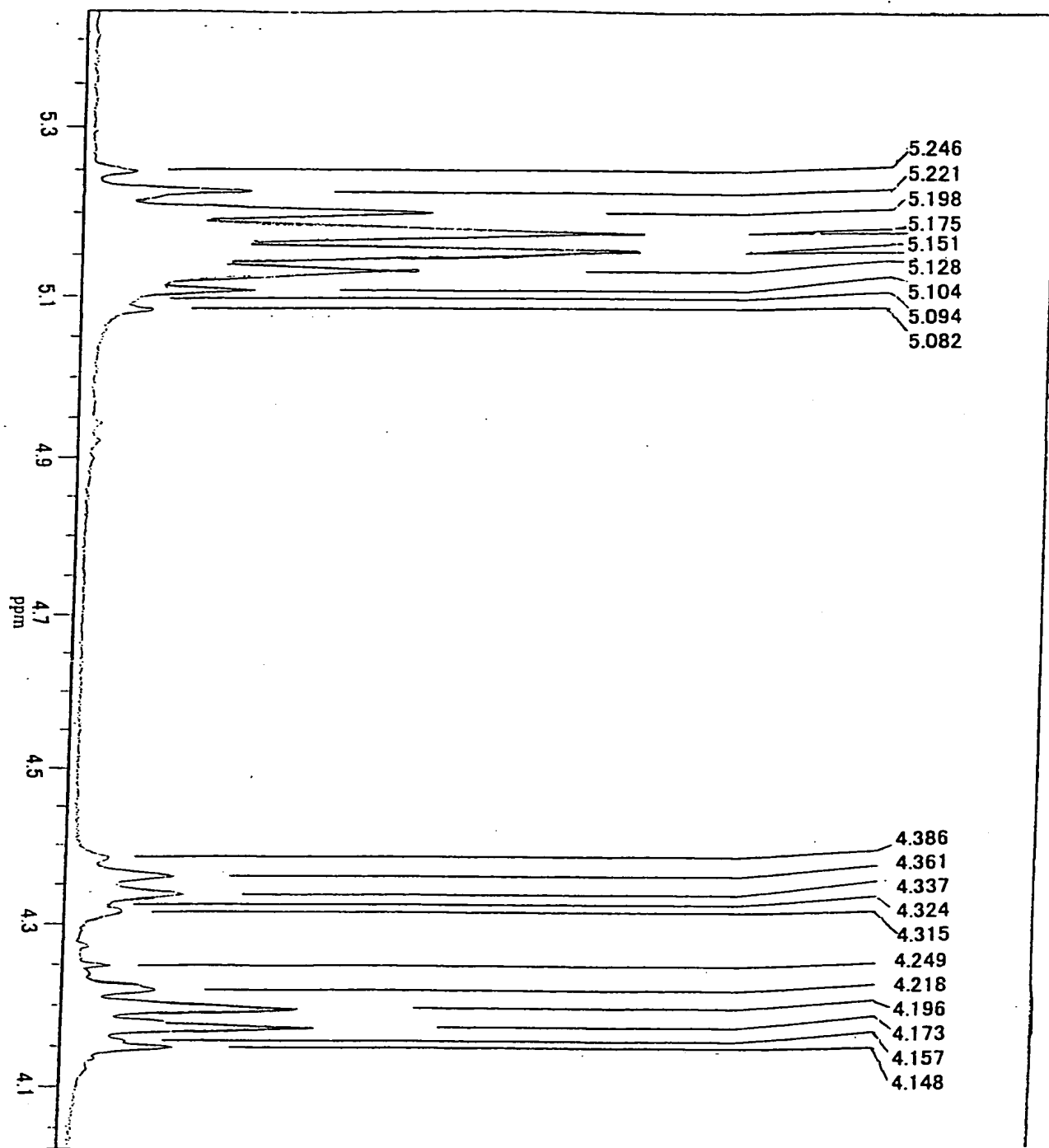


図31

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06398

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D323/00 // C07D319/12, C07B61/00, A61K31/365, A61P35/00, 3/10, 3/04, 37/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D323/00, C07D319/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Macromolecules (1988), 21(2), 286-93	1-9
Y	EP, 402676, A2 (GENERAL ELECTRIC COMPANY), 19 December, 1990 (12.19.90), especially, page 3, lines 23-28 & US, 5006637, A & JP, 3-74429, A	1-9
X	JP, 6-306264, A (Mitsui Toatsu Chemicals), 01 November, 1994 (01.11.94), especially, Claim 4 (Family: none)	8-9
Y		1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
19 December, 2000 (19.12.00)

Date of mailing of the international search report
26 December, 2000. (26.12.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07D323/00 // C07D319/12, C07B61/00, A61K31/365, A61P35/00, 3/10, 3/04, 37/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07D323/00, C07D319/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	Macromolecules (1988), 21(2), 286-93	1-9
Y	EP, 402676, A2 (GENERAL ELECTRIC COMPANY) 19.12月.1990 (12.19.90) 特に第3頁第23~28行を参照 &US, 5006637, A &JP, 3-74429, A	1-9
X	JP, 6-306264, A (Mitsui Toatsu Chemicals)	8-9
Y	1.11月.1994 (01.11.94) 特に請求項4を参照 ファミリーなし	1-9

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19.12.00

国際調査報告の発送日

26.12.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大宅 郁治

4P

9737

電話番号 03-3581-1101 内線 3492